

DURCHBLUTUNG UND MORPHOLOGIE DER  
MAGENSCHLEIMHAUT NACH SELEKTIVER  
PROXIMALER VAGOTOMIE BEIM HUND

WOLFGANG BADENHEIM

---

MAINZ

---

1978

1979

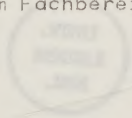
---



Aus der Chirurgischen Klinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Leiter: Prof.Dr.med. F. Kümmerle

DURCHBLUTUNG UND MORPHOLOGIE DER  
MAGENSCHLEIMHAUT NACH SELEKTIVER  
PROXIMALER VAGOTOMIE BEIM HUND

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz  
dem Fachbereich Medizin



vorgelegt von

Wolfgang Badenheim  
aus Höhr-Grenzhausen

Mainz  
1978



Dekan: Professor Dr.med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr.med. M. Rothmund

2. Gutachter: Professor Dr.med. G. Mangold

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1979



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552622\\_0006](https://archive.org/details/IA41552622_0006)

# INHALTSVERZEICHNIS

|        |                                                                 |          |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----------|
| 1.     | Einleitung                                                      | Seite 1  |
| 1.1.   | Nervus vagus und Magenfunktion                                  | Seite 2  |
| 1.2.   | Magendurchblutung                                               | Seite 3  |
| 1.2.1. | Gefäßversorgung des Magens                                      | Seite 3  |
| 1.2.2. | Physiologische Steuerung der Schleimhautdurchblutung            | Seite 4  |
| 1.2.3. | Methoden zur Messung der Magendurchblutung                      | Seite 6  |
| 1.2.4. | Magendurchblutungsgrößen im Tierexperiment                      | Seite 8  |
| 1.3.   | Einfluß der Vagotomie auf die Physiologie des Magens            | Seite 12 |
| 1.4.   | Einfluß der Vagotomie auf die Durchblutung der Magenschleimhaut | Seite 14 |
| 1.5.   | Einfluß der Vagotomie auf die Morphologie der Magenschleimhaut  | Seite 16 |
| 1.6.   | Fragestellung                                                   | Seite 17 |
| 2.     | Versuchsanordnung                                               | Seite 18 |
| 2.1.   | Versuchsplan                                                    | Seite 18 |
| 2.2.   | Versuchstiere                                                   | Seite 18 |
| 2.3.   | Narkose                                                         | Seite 18 |
| 2.4.   | Operation                                                       | Seite 19 |
| 2.5.   | Methode zur Messung der Magendurchblutung                       | Seite 21 |
| 2.6.   | Experimentelle Durchführung                                     | Seite 24 |
| 2.6.1. | Gefäßkatheter                                                   | Seite 24 |
| 2.6.2. | Verwendete Mikrosphären                                         | Seite 26 |
| 2.6.3. | Messung der Schleimhautdurchblutung                             | Seite 26 |
| 2.6.4. | Messung der Radioaktivität                                      | Seite 29 |
| 2.6.5. | Histologische Untersuchungen                                    | Seite 30 |
| 2.7.   | Statistische Auswertung                                         | Seite 31 |
| 3.     | Ergebnisse                                                      | Seite 32 |
| 3.1.   | Durchblutung von Fundus, Korpus und Antrum                      | Seite 32 |
| 3.2.   | Durchblutung der Fundusschleimhaut                              | Seite 34 |
| 3.3.   | Durchblutung der Korpuschleimhaut                               | Seite 37 |



|      |                                    |          |
|------|------------------------------------|----------|
| 3.4. | Durchblutung der Antrumschleimhaut | Seite 43 |
| 3.5. | Histologische Befunde              | Seite 47 |
| 4.   | Diskussion                         | Seite 50 |
| 5.   | Zusammenfassung                    | Seite 58 |
| 6.   | Literaturverzeichnis               |          |



## 1. EINLEITUNG

Im Jahre 1957 beschrieben GRIFFITH und HARKINS die selektive proximale Vagotomie (SPV) im Tierversuch. Zehn Jahre später wandten HOLLE und HART (1967) diese Operationstechnik, kombiniert mit einer Drainage-Operation, erstmals am Menschen an. AMDRUP und JENSEN (1970) und JOHNSTON und WILKINSON (1970) berichteten als erste über die Durchführung der SPV ohne zusätzliche Drainage.

Im Gegensatz zu der trunkulären Vagotomie und selektiven Vagotomie werden bei der SPV nur diejenigen Vagusäste des vorderen und hinteren Truncus vagalis durchtrennt, die zu den Belegzellen im Fundus und Korpus führen. Die Innervation des Antrums und des Pylorus bleibt erhalten. Somit kann auf eine Pyloroplastik verzichtet werden (AMDRUP und JENSEN 1970, JOHNSTON und WILKINSON 1970, SAWYERS et al. 1977, GOLIGHER et al. 1978 und WALTHER und AEBERHARD 1978). Andererseits fordert HOLLE auch weiterhin eine Pyloroplastik nach SPV (HOLLE und ANDERSSON 1974).

Die SPV ist heute Therapie der Wahl beim unkomplizierten Ulcus duodeni. Sie wird bedingt angewendet beim Ulcus ventriculi ad pylorum. In jüngster Zeit dient sie auch als Therapie des blutenden Ulcus duodeni (BURGE et al. 1976).



## 1.1 Nervus vagus und Magenfunktion

Truncus vagalis anterior et posterior gelangen mit dem Oesophagus durch den Hiatus oesophagus in die Bauchhöhle. Der Truncus vagalis anterior versorgt mit seinen Ästen die Vorderfläche des Magens und mit einigen Fasern die Leber. Der Truncus vagalis posterior innerviert die Magen hinterfläche, weitere Äste ziehen zum Plexus coeliacus und von dort mit den Blutgefäßen zu Leber, Milz, Pankreas, Darm, Nieren und Nebennieren.

Die parasympathischen Anteile des Nervus vagus bewirken bei Nahrungsaufnahme in der sogenannten nervösen oder psychischen Phase der Magensaftsekretion eine Stimulation der Belegzellmasse und eine erhöhte Motilität des Magens. Neben dieser direkten Stimulation der Belegzellen induzieren die vagalen Reize eine Freisetzung von Gastrin im Antrum. KLEMPA und BECKER (1977) konnten durch elektrische Stimulation der antralen Vagusfasern eine pH-abhängige Gastrinausschüttung feststellen.

In der zweiten Phase der Magensaftsekretion, der gastrischen Phase, wirken neben den humoralen, mechanischen und chemischen, auch weiterhin nervale Einflüsse über vagovagale Reflexbahnen stimulierend bzw. hemmend auf die Magensekretion. Mechanische Dehnungsreize lösen über vagovagale Reflexbahnen eine Salzsäureausschüttung aus (GROSSMAN 1968).

Die dritte, die intestinale Phase der Magensaftsekretion, wird vom Duodenum ausgelöst. Wirksame Reize sind Dehnung und die Anwesenheit von Chymus. Gastrointestinale Hormone wie Cholecystikinin, Sekretin, Glukagon, GIP, VIP und andere wirken direkt oder über die Steuerung der Gastrinfreisetzung auf die Magensekretion ein. Eine Beteiligung des N. vagus ist lediglich für die Freisetzung von Cholecystikinin und Sekretin nachgewiesen (KONTUREK und CLASSEN 1977).



## 1.2 Magendurchblutung

### 1.2.1 Gefäßversorgung des Magens

Die Blutversorgung des Magens erfolgt durch Äste des Truncus coeliacus, A. gastrica sinistra und A. gastrica dextra (aus A. hepatica communis) anastomosieren an der kleinen Kurvatur, A. gastroepiploica dextra (aus A. hepatica communis) und A. gastroepiploica sinistra (aus A. lienalis) anastomosieren an der großen Kurvatur. Kleinere Äste der A. lienalis, die Aa. gastricae breves, tragen zur Versorgung des Fundus bei.

Von diesen die kleine und große Kurvatur begleitenden Gefäßen zweigen etwa alle 10 mm kleinere, die Muscularis propriae durchstoßende, im Querschnitt etwa  $200\mu$  große Arterien ab, die in der Submukosa des Korpus und Antrums einen Gefäßplexus bilden. Die detaillierten Untersuchungen von BARLOW und BENTLEY (1951) zeigten, daß dabei die Plexusgefäße des Antrums einen kleineren Durchmesser aufwiesen als die des Korpus. Die die Mukosa versorgenden Gefäße teilten sich vor Durchtritt der Muscularis mucosae in 3 - 4 Äste mit etwa  $20\mu$  Durchmesser auf und bildeten um die Drüenschläuche der Mukosa ein reiches Netzwerk aus etwa  $8\mu$  großen Gefäßen. Der Verlauf der Mukosagefäße war in allen Magenregionen gleich. Auffällige Unterschiede im Hinblick auf den Verlauf in der Submukosa zeigte lediglich die kleine Kurvatur. Sie wies nach BARLOW und BENTLEY (1951) keinen Gefäßplexus auf. Die von den grossen extragastralen Arterien abzweigenden Gefäße nahmen einen geraden Verlauf durch die Submukosa, um sich erst vor dem Durchtritt durch die Muscularis mucosae wieder in 3 - 4 Äste aufzuteilen. Die Venen der Magenwand nahmen weitgehend den gleichen Verlauf wie die Arterien und entleerten sich in die Pfortader.

BARLOW und BENTLEY (1951) beschrieben im Bereich der Submukosa arteriovenöse Anastomosen, die, wie in vitro-Ver-  
suche mit Glasmikrosphären zeigten, einen Durchmesser



bis  $140\mu$  aufwiesen, in fixierten Präparaten jedoch nahezu geschlossen vorgefunden wurden, höchstens jedoch einen Durchmesser bis  $30\mu$  hatten. Die in vitro-Versuche von DELANEY und GRIM (1964), SHOEMAKER und POWERS (1966), BUCHIN und EDLICH (1969) und ZINNER (1976) mit der  $^{42}\text{K}$ -Methode bzw. mit radioaktiven Mikrosphären konnten jedoch die Existenz solcher arterio-venöser Anastomosen nicht bestätigen. Diese Autoren fanden auf der venösen Seite der Magen-zirkulation lediglich 1 - 2 % der eingesetzten Aktivität. Mikroskopische Untersuchungen des Venenblutes durch BUCHIN und EDLICH (1969) fanden keine intakten Mikrosphären vor und ließen so den Schluß zu, daß freie, nicht an Mikrosphären gebundene Isotopen für diese geringe Restaktivität auf der venösen Seite verantwortlich waren. GUTH (1977a) bestätigte die Befunde von BARLOW und BENTLEY (1951) durch eigene histologische Untersuchungen weitgehend, konnte aber keine Anzeichen für die Existenz arterio-venöser Anastomosen nachweisen. Er spricht den submukösen Arteriolen die Hauptkontrollfunktion für die Mukosadurchblutung zu (GUTH 1977b).

#### 1.2.2. Physiologische Steuerung der Schleimhautdurchblutung

Die Magenschleimhautdurchblutung kann im Experiment durch unterschiedliche physikalische und chemische Faktoren verändert werden. Einige dienen dem Organismus zur Regulation des Blutflusses im Magen. Je nach Versuchsbedingungen verwendeter Tierspezies, Höhe der eingesetzten Dosen etc. finden sich in der Literatur unterschiedliche, oft widersprechende Ergebnisse.

Als gesichert gilt heute die Wirkung des vegetativen Nervensystems auf den Magen (DELANEY und GRIM 1965, RUDICK et al. 1965, JACOBSON 1965, JANSSON et al. 1970 und GUTH 1977a und b). Der N. vagus als überwiegend parasympathischer Nerv bewirkt eine verstärkte Säureausschüttung. Dabei fallen in erhöhtem Umfang Stoffwechselmetaboliten an, die zur Dilatation der Gefäße und Herabsetzung des Strömungswiderstandes führen und dadurch eine Mehrdurch-



blutung induzieren. Untersuchungen von JACOBSON et al. (1967) und BELL und BATTERSBY (1967) zeigten, daß Stoffwechselschlacken der HCl-Produktion, insbesondere das auf der Blutseite anfallende  $\text{CO}_2$ , eine Vasodilatation bewirkten. Außerdem wird eine zusätzliche, direkte vasodilatierende Wirkung des N. vagus diskutiert (GUTH 1977b). KALAHANIS et al. (1976) konnten nach Vagotomie an der Ratte elektronenmikroskopisch degenerierte Nervenendigungen an den submukösen Arteriolen nachweisen. Die Autoren hielten daher eine direkte vagale Regulation der Mikrozirkulation am Magen für möglich.

Der N. splanchnicus als sympathischer Nerv zeigt antagonistische Wirkungen: Hemmung der Motilität, Hemmung der Säureausschüttung, Vasokonstriktion und Minderdurchblutung (PETER et al. 1963, REED und SMY 1971).

Als schwieriger erweist sich die detaillierte Beurteilung der gastrointestinalen Hormone. Belegzellstimulierende und durchblutungssteigernde Wirkungen sind für Gastrin, Histamin und Acetylcholin sicher nachgewiesen, für Cholecystikinin (Pankreozymin) und Sekretin liegen widersprechende Untersuchungen vor (JACOBSON 1964, JACOBSON et al. 1966a und b, GUTH und SMITH 1976, KOCH 1976, GUTH 1977a und b).

Sowohl Gastrin als auch Pentagastrin bewirken einen signifikanten Anstieg der Schleimhautdurchblutung des Magens. Untersuchungen von RUDICK et al. (1965) und SWAN und JACOBSON (1967) ergaben bei steigenden Dosen von Gastrin und Pentagastrin in einem weiten Bereich einen parallel verlaufenden Anstieg von Salzsäuresekretion und Schleimhautdurchblutung. JACOBSON und CHANG (1969) sprachen dem Gastrin eine direkte vasodilatatorische Wirkung ab. Eine Mehrdurchblutung nach Gastrin beruhe auf den bei HCl-Produktion entstehenden Metaboliten. Demgegenüber glaubten GUTH und SMITH (1976) und TAYLOR et al. (1978) bei Versuchen an Katzen eine zusätzliche direkte vasodilatatorische Wirkung des Pentagastrins nachweisen zu können.



Großes Interesse galt schon lange der Wirkung des Histamins auf die Physiologie des Magens. Es kommt in relativ hohen Konzentrationen in der Magenschleimhaut vor und ist wahrscheinlich einer der wichtigsten Mediatorsubstanzen für die Säurestimulation (CODE 1977, TROIDL et al. 1978). JACOBSON (1965) nannte in seiner Literaturübersicht hinsichtlich des Histamins widersprüchliche Meßergebnisse. Es wurde von Durchblutungszunahme, -abnahme und ausbleibenden Effekten im Magen nach Histamingabe berichtet. Allen Untersuchungen, die eine Blutflußabnahme feststellten, wurde entgegengehalten, daß die hohen injizierten Histamindosen den systemischen Blutdruck so weit senkten, daß eine Beurteilung von organspezifischen Durchblutungen nicht mehr vorgenommen werden konnte (JACOBSON 1965). In neueren Untersuchungen herrschte Einstimmigkeit über die qualitativen Wirkungen des Histamins auf die Magenschleimhaut: die Stimulierung der Belegzellen zur HCl-Produktion führt zu einem Anstieg der Metaboliten und dadurch zur Erhöhung der Magendurchblutung. Diese indirekte blutflußsteigernde Wirkung wird durch den hemmenden Einfluß des Histamins auf die glatte Gefäßmuskulatur unterstützt, wodurch der Gefäßwiderstand abnimmt und eine weitere Mehrdurchblutung erfolgt (JACOBSON und CHANG 1969, REED und SMY 1971 und JOHNSTON und OWEN 1977). Untersuchungen von MAIN und WHITTLE (1976) lassen den Schluß zu, daß die Histamin- $H_2$ -Rezeptoren hauptsächlich für die Salzsäuresekretion, die  $H_1$ -Rezeptoren für die Vasodilatation in der Mukosa verantwortlich sind.

Blutstromhemmende Wirkungen wurden für Glukagon, VIP und Somatostatin gemessen (KOCH 1976). Es liegen jedoch auch gegenteilige Berichte vor (GUTH 1977a). Über Motilin können noch keine eindeutigen Aussagen gemacht werden (KOCH 1976, KONTUREK et al. 1977a).

### 1.2.3. Methoden zur Messung der Magendurchblutung

Seit William HARVEY (1628) wurde intensiv die Blutzirkulation des gesamten Organismus und einzelner Organe erforscht.



Ein Blutzirkulationssystem kann dann genau beurteilt werden, wenn außer den anatomischen Strukturen Blutdruck, Blutflußrate und das zirkulierende Blutvolumen bekannt sind (WAGNER et al. 1969). Die meisten der älteren Meßmethoden, wie Messung des Blutausflußvolumens der venösen Organgefäße, Anbringen von elektromagnetischen Blutflußmeßgeräten an die großen Arterien etc. (BALLINGER et al. 1965), erfaßten den Blutfluß des gesamten Magens und waren nicht geeignet, die Durchblutung einzelner Magenanteile, wie z.B. der Mukosa, zu messen. Außerdem konnten sie nur unter Begleitumständen eingesetzt werden, die den Organismus stark beeinträchtigten und so den physiologischen Blutstrom veränderten. Besonders die Bestimmung der Magendurchblutung durch Beobachten der Mukosagefäße, Messen der Mikrozirkulationsgefäßdurchmesser und Messen der Mukosatemperatur lieferten lediglich qualitative und ungenaue Ergebnisse (JACOBSON et al. 1966). Verbesserungen wurden durch die Anwendung von Indikatoren erzielt, die, mengenmäßig abhängig von der Durchblutungsgröße, in durchblutetem Gewebe abgelagert oder mit Sekreten ausgeschieden werden. Dazu gehören inerte Gase wie Kohlenmonoxid, Helium, <sup>85</sup> Krypton (BELL et al. 1967, BELL und BATTERSBY 1967 und BELL und BATTERSBY 1968) und <sup>133</sup> Xenon (TAYLOR et al. 1976).

Die Aminopyrin-Methode beruht auf der Tatsache, daß Aminopyrin als schwache Base bei physiologischen Blut-pH-Werten lipidlöslich ist, aus dem Blut in die Mukosa diffundiert, dort im sauren Milieu abgebunden und mit den Magensekreten ausgeschieden wird und gemessen werden kann (JACOBSON et al. 1966a). Vergleichende Untersuchungen mit anderen Meßmethoden (ARCHIBALD et al. 1975b) zeigten die Zuverlässigkeit dieses Verfahrens. Ein großer Vorteil ergibt sich aus der Möglichkeit, die Aminopyrin-Methode im nicht anaesthetisierten Tier durchzuführen, welches auch nicht getötet werden muß und somit für mehrmalige Messungen zur Verfügung steht. Nachteilig wirkt sich die Abhängigkeit vom Sekretionsstatus des Magens aus. Da nach Vagotomie die HCl-Sekretion erniedrigt ist, muß die Aminopyrin-Methode zu niedrige Meßwerte liefern (CHEUNG et al. 1975). Außerdem



ist es unmöglich, die Durchblutung einzelner Magenabschnitte oder Magenwandschichten zu ermitteln.

Neuere Methoden beruhen auf der Anwendung von radioaktiven oder radioaktiv markierten Substanzen, die mit dem Blut zum Erfolgsorgan transportiert und dort, proportional zur Durchblutungsgröße, abgelagert und gemessen werden. Hierzu gehören  $^{42}\text{K}$  Kalium (DELANEY und GRIM 1964), Radio-rubidium ( $\text{Rb } ^{86}\text{Cl}$ ) (DELANEY 1967), Sodium-Pertechnetat ( $\text{Na } ^{99}\text{mTcO}_4$ ) (SALES et al. 1974),  $^{14}\text{C}$ -Anilin (MAIN und WHITTLE 1976) und die radioaktiven Mikrosphären (RUDOLPH und HEYMAN 1967, WAGNER 1969, HOFFMAN et al. 1977).

Diese Mikrosphären werden über einen in den linken Herzventrikel vorgeschobenen Katheter in die Blutbahn injiziert. Durch den Blutstrom werden sie in die Kapillaren der Endstromgebiete geschwemmt, wo sie, bedingt durch ihre Größe von  $13 - 14\mu$ , hängenbleiben. Die nach Entnahme der zu untersuchenden Organe gemessene Aktivität verhält sich proportional zur Durchblutung. Viele Untersuchungen zeigten, daß diese Methode zuverlässige Meßergebnisse liefert. Sie ist bei der Messung des Blutflusses im Magen unabhängig von der Säuresekretion, liefert also auch nach Vagotomie genaue Werte. Unterschiedliche Markierungen ermöglichen mehrere Messungen im gleichen Versuchstier. Als nachteilig erweist sich die Notwendigkeit, das Versuchstier vor Durchführung der Aktivitätsmessung zu töten. (HOFFBRAND und FORSYTH 1969, BUCKBERG et al. 1971, SALES et al. 1974, ARCHIBALD et al. 1975a).

#### 1.2.4. Magendurchblutungsgrößen im Tierexperiment

Je nach verwendeter Meßmethode finden sich in der Literatur unterschiedliche Blutflußwerte für den Magen und seine Anteile (Tabelle 1). Die publizierten Durchblutungswerte für die Mukosa schwankten zwischen  $0,30 \text{ ml/min.g}$  (SHIRAZZI et al. 1977) und  $6,94 \text{ ml/min.g}$  (ARCHIBALD et



al. 1975a). Auch für die Submukosa wurden unterschiedliche Zahlen angegeben, von 0,31 ml/min.g (DELANEY und GRIM 1964) bis 1,18 ml/min.g (ARCHIBALD et al. 1975a). Für die Muskularis bewegten sich die Größen zwischen 0,09 ml/min.g (SHIRAZZI et al. 1977) und 0,93 ml/min.g (ARCHIBALD et al. 1975a).

Auch die relative Verteilung des Blutstroms zwischen Mukosa, Submukosa und Muskularis zeigte je nach Autor differierende Größen (Tabelle 2). Übereinstimmung herrschte in der Beobachtung, daß die Mukosa den größten Blutanteil erhält, 44,8 % (ARCHIBALD et al. 1975a) bis 77,4 % (ZINNER et al. 1976). Weniger Blut strömte durch die Submukosa. Die veröffentlichten Werte schwankten hier zwischen 10,2 % und 34,5 % (beide Werte ARCHIBALD et al. 1975a). Für die Muskularis variierten die Größen von 11,8 % bis 48,1 % (beide Werte EDLICH et al. 1968).



| A U T O R                     | Methode                   | Magen-<br>durchbl.<br>gesamt | Fundus | Korpus | Antrum          | Mukosa          | Submukosa       | Mukosa +<br>Submukosa | Musku-<br>laris |
|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|--------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| ARCHIBALD<br>et al. 1975b     | a) Aminopyrin             |                              |        |        |                 | 2,21 $\pm$ 0,49 |                 |                       |                 |
|                               | b) Mikrosph.              |                              |        |        |                 | 4,77 $\pm$ 1,15 |                 |                       |                 |
| ARCHIBALD<br>et al. 1975a     | Mikrosphären              |                              |        |        |                 | 5,94 $\pm$ 0,20 | 1,18 $\pm$ 0,14 |                       | 0,93 $\pm$ 0,05 |
| BELL et al.<br>1967           | 85-Krypton                |                              |        |        |                 | 0,83 $\pm$ 0,15 |                 |                       |                 |
| BELL und<br>BATTERSBY<br>1967 | 85-Krypton                |                              |        |        |                 | 0,92 $\pm$ 0,15 |                 |                       |                 |
| BELL und<br>BATTERSBY<br>1968 | 85-Krypton                |                              |        |        |                 | 0,94 $\pm$ 0,34 |                 |                       |                 |
| DELANEY<br>und GRIM<br>1964   | a) mit<br>Ändsth.<br>42-K | 0,54 $\pm$ 0,06              |        |        |                 | 0,61 $\pm$ 0,07 | 0,32 $\pm$ 0,06 | 1,13 $\pm$ 0,15       | 0,25 $\pm$ 0,03 |
|                               | b) ohne<br>Ändsth.        | 0,52 $\pm$ 0,10              |        |        |                 | 0,55 $\pm$ 0,11 | 0,38 $\pm$ 0,09 | 1,04 $\pm$ 0,52       | 0,19 $\pm$ 0,05 |
| DELANEY 1967                  | 86-Rb Cl                  |                              |        |        |                 | 0,56            | 0,41            |                       |                 |
| LENZ et al.<br>1977           | Mikrosphären              | 0,38                         |        | x      | 0,33            | 0,83 $\pm$ 0,17 |                 |                       | 0,18 $\pm$ 0,05 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
| SHIRAZZI<br>et al. 1977       | Mikrosphären<br>ø 15      | x                            |        |        | x               | 1,19 $\pm$ 0,28 |                 |                       | 0,15 $\pm$ 0,04 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
| MOLINA<br>et al. 1972         | 86-Rb Cl                  |                              |        | x      | 0,97 $\pm$ 0,19 | 0,35 $\pm$ 0,19 |                 |                       | 0,14 $\pm$ 0,07 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
|                               |                           |                              |        |        | x               | 0,30 $\pm$ 0,05 |                 |                       | 0,09 $\pm$ 0,02 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
|                               |                           |                              |        |        | x               | 0,68 $\pm$ 0,39 | 0,37 $\pm$ 0,17 |                       | 0,28 $\pm$ 0,11 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
|                               |                           |                              |        |        | x               | 1,10 $\pm$ 0,20 | 0,49 $\pm$ 0,09 |                       | 0,43 $\pm$ 0,17 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 |                       |                 |
|                               |                           |                              |        |        |                 |                 |                 | 1,60 $\pm$ 0,50       | 0,46 $\pm$ 0,10 |

Tabelle 1: Magendurchblutungswerte von Hunden in ml/min.g



| A U T O R                    | Methode                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Versuchstiere | Fundus                | Korpus                | Antrum               | Mukosa                | Submukosa             | Mukosa + Submukosa     | Muskulatur             |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| ARCHIBALD<br>et al.<br>1975a | 141-Cl<br>Mikro-<br>sph.<br>85-Sr<br>p 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hunde         |                       |                       |                      | 68,1 <sup>±</sup> 4,0 | 10,2 <sup>±</sup> 1,7 | 78,3 <sup>±</sup> 3,5  | 21,7 <sup>±</sup> 3,6  |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hunde         |                       |                       |                      | 44,8 <sup>±</sup> 3,9 | 34,5 <sup>±</sup> 4,4 | 79,3 <sup>±</sup> 3,5  | 20,9 <sup>±</sup> 3,5  |
| DELANEY und<br>GRIM 1964     | 42-K<br>Anästh.<br>b) ohne<br>Anästh.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hunde         |                       | 89                    | 11                   | 72 <sup>±</sup> 2,3   | 13 <sup>±</sup> 1,3   |                        | 15 <sup>±</sup> 1,7    |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hunde         |                       | 85                    | 15                   | 74 <sup>±</sup> 2,8   | 14 <sup>±</sup> 2,1   |                        | 12 <sup>±</sup> 1,8    |
| EDLICH et al.<br>1968        | Mikrosphären<br>a) 24-Na<br>p 12,8 <sup>±</sup> 2,5<br>b) 169-Yb<br>p 18,3 <sup>±</sup> 3,9<br>c) 46-Sc<br>p 18,1 <sup>±</sup> 3,4<br>d) 169-Yb<br>p 21,6 <sup>±</sup> 3,1<br>a) 24-Na<br>p 12,8 <sup>±</sup> 2,5<br>b) 169-Yb<br>p 18,3 <sup>±</sup> 3,9<br>c) 146-Sc<br>p 18,1 <sup>±</sup> 3,4<br>d) 169-Yb<br>p 21,6 <sup>±</sup> 3,1 | Hunde         |                       |                       |                      |                       |                       |                        |                        |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       | x                     |                      |                       |                       | 68,7 <sup>±</sup> 12,2 | 31,3 <sup>±</sup> 12,2 |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       | x                     |                      |                       |                       | 69,7 <sup>±</sup> 12,1 | 30,2 <sup>±</sup> 12,1 |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       | x                     |                      |                       |                       | 85,5 <sup>±</sup> 2,9  | 14,5 <sup>±</sup> 2,9  |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       | x                     |                      |                       |                       | 88,2 <sup>±</sup> 2,3  | 11,8 <sup>±</sup> 2,3  |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       |                       | x                    |                       |                       | 57,9 <sup>±</sup> 28,4 | 42,1 <sup>±</sup> 28,4 |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       |                       | x                    |                       |                       | 51,9 <sup>±</sup> 25,2 | 48,1 <sup>±</sup> 25,2 |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |               |                       |                       | x                    |                       |                       | 75,7 <sup>±</sup> 12,6 | 24,3 <sup>±</sup> 12,6 |
| ZINNER et al.<br>1976        | Mikrosphären<br>p 21,6 <sup>±</sup> 3,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Paviane       | 35,5 <sup>±</sup> 5,9 | 61,1 <sup>±</sup> 5,6 | 3,8 <sup>±</sup> 0,9 | 77,4 <sup>±</sup> 2,8 |                       |                        | 22,6 <sup>±</sup> 2,8  |

Tabelle 2: Relative Blutstromverteilung im Magen (in Prozent)



### 1.3. Einfluß der Vagotomie auf die Physiologie des Magens

Am besten bekannt und untersucht ist bisher der Einfluß der Vagotomie auf die Säuresekretion. Die basale Säurereduktion betrug postoperativ ca. 70 bis 95 % (JOHNSTON et al. 1973, JAFFE et al. 1974, JORDAN et al. 1976, SAWYERS et al. 1977, AMDRUP et al. 1977), nach sechs Monaten etwa 60 % (WALTHER und AEBERHARD 1978), am Ende des ersten Jahres lag sie bei 50 %. Danach blieb die Reduktion konstant (JOHNSTON et al. 1973, LYNDON et al. 1975).

Durch zahlreiche Untersuchungen an Menschen und Hunden wurde belegt, daß nach trunkulärer (KONTUREK et al. 1977b, SCHAFFMAYER et al. 1977) und selektiv proximaler Vagotomie (JAFFE et al. 1974, BRANDSBORG et al. 1975, BAUER et al. 1977, MÜHE und BÜTTNER 1977, KLEMPA und BECKER 1977, BÖRGER et al. 1978), sowohl die basalen als auch die nahrungsstimulierten Serumgastrinwerte deutlich ansteigen. Gleichzeitig konnte SCHAFFMAYER et al. (1977) eine Zunahme der Gastrinzellen pro Flächeneinheit im Antrum feststellen. Parallel durchgeführte Säuresekretionsmessungen im Pavlov-Magen (BAUER et al. 1977) zeigten trotzdem einen signifikanten Säureabfall. Die Studie von MÜHE und BÜTTNER (1977) belegte trotz einer Gastrinerhöhung auf das zwei- bis dreifache des Ausgangswertes vor der Operation eine 30 - 90 %-ige Reduktion der Belegzellsekretion. Als Erklärung für die gestiegenen Gastrinwerte wurde zunächst die längere Verweildauer der Nahrung im Magen herangezogen. Diese Interpretation der Ergebnisse wurde jedoch durch Untersuchungen von WILKINSON und JOHNSTON (1972), ROTHMUND (1976) und MIKKELSON et al. (1976) widerlegt. Man nimmt heute an, daß die postoperativ reduzierte Salzsäure über einen negativen Feed-back-Mechanismus eine Erhöhung der Gastrinausschüttung bewirkt (KLEMPA und BECKER 1977).

Gastrin ist jedoch nicht die einzige Substanz, die nach Vagotomie vermehrt in der Mukosa vorgefunden wird. Messungen von TROIDL et al. (1978) zeigten, daß nach selektiver



Vagotomie der Histamingehalt der Mukosa um 50 % ansteigt. Als Ursache erschien TROIDL et al. (1978) eine verminderte Histaminfreisetzung aus der Mukosa am wahrscheinlichsten. Histologische Untersuchungen von GANGULY et al. (1978) ergaben 6 und 12 Stunden nach trunkulärer Vagotomie eine deutliche Zunahme der histaminspeichernden Zellen in der Rattenmukosa. Eine Erklärung bietet die Theorie von CODE (1977), der im Histamin einen wichtigen, wenn nicht sogar den wichtigsten Stimulus für die Belegzelle vermutete und der durch cholinerge Reize freigesetzt wird.

Untersuchungen von BÖRGER et al. (1978) ergaben auch für GIP (gastric inhibitory polypeptide) drei bis vier Monate nach SPV einen deutlichen Anstieg auf das drei- bis vierfache der praeoperativen Werte im Nüchternzustand, während nach Nahrungsaufnahme keine Zunahme gemessen werden konnte.



#### 1.4. Einfluß der Vagotomie auf die Durchblutung der Magenschleimhaut

Alle im Tierexperiment nach Vagotomie gemessenen Durchblutungsgrößen wurden nach trunkulärer oder selektiver Vagotomie bestimmt. Für die SPV lagen bisher keine Messungen vor.

PETER et al. (1963), BALLINGER et al. (1965), BELL und BATTERSBY (1968), OLSEN et al. (1970) und MACKIE et al. (1971) berichteten über deutliche Blutstromminderungen unmittelbar nach Vagotomie-Operationen im Tierversuch, die sich meist schon fünf Minuten nach der Nervendurchtrennung manifestierten und zwei bis drei Stunden post operationem den niedrigsten Wert erreichten. Dieser Durchblutungsabfall betrug durchschnittlich bei PETER et al. 30,5 % des praeoperativen Wertes, bei MACKIE et al. 39 %, bei BALLINGER et al. und BELL und BATTERSBY 42 % beziehungsweise 40 % und bei OLSEN et al. sogar 77 - 87 %.  $PO_2$  - und  $PCO_2$  - Messungen im Korpus- und Antrumgewebe von Hunden durch INBERG et al. (1977) zeigten nach Vagotomie einen rapiden Abfall des  $PO_2$  in beiden Magenteilen als Indiz für eine Reduktion der Magendurchblutung. Gleichzeitig wies das Verhalten des  $PCO_2$  - Abfall im Korpus, Gleichbleiben im Antrum - nach Meinung der Autoren daraufhin, daß die Säureproduktion im Korpus postoperativ sinkt und somit weniger Stoffwechselmetaboliten anfallen.

NAKAMURA et al. (1974) beschrieben unmittelbar und drei Monate nach Vagotomie unter Anwendung der Aminopyrin-Clearance-Methode eine verminderte Magendurchblutung. Auch LENZ et al. (1977) fanden in ihren Tierversuchen im Korpus Minderdurchblutungen 30 Minuten nach trunkulärer Vagotomie, die sich drei Stunden post operationem noch verstärkten. Demgegenüber konnten sie jedoch drei Wochen später wieder einen Anstieg des Blutflusses auf praeoperative Werte messen. Ebenso fand DELANEY (1967) vier



bis sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie mit der  $\text{Rb }^{86}\text{Cl}$ -Methode Durchblutungszunahmen, am deutlichsten in der Antrum mukosa, wo der Flow auf das Doppelte anstieg. Für den Korpus konnte er nur leichte Anstiege feststellen.

Klinische Beobachtungen von SULLIVAN et al. (1964), FERGUSON und CLARKE (1966), NAGEL et al. (1967) und OLSEN et al. (1970) zeigten, daß akut oder chronisch auftretende Magenblutungen nach Durchführung einer Vagotomie nach wenigen Minuten zum Stillstand kamen. Die Vagotomie erschien somit als geeignete Therapie der akuten hämorrhagisch erosiven Gastritis. MENGUY et al. (1969) beobachteten jedoch bei vier wegen Magenblutungen bei Gastritis vagotomierten Patienten massive Nachblutungen. BARTLETT und OTTINGER (1966), FERGUSON und CLARKE (1966), NAGEL et al. (1967) und SULLIVAN und WADELL (1968) berichteten über insgesamt 54 Patienten, die bei massiver blutender erosiver Gastritis mit einer Vagotomie und Pyloroplastik versorgt wurden. Bei zehn Patienten traten postoperativ Nachblutungen ein. OLSEN et al. (1970), die vor allem ältere Patienten mit Magenblutungen durch eine Vagotomie therapierten, fanden in einem Zeitraum zwischen vier Tagen und 18 Monaten postoperativ zum Teil massive Nachblutungen.



### 1.5. Einfluß der Vagotomie auf die Morphologie der Magenschleimhaut

Ein Vergleich der Morphologie der Magenschleimhaut von unterschiedlichen Tierspezies zeigte deutliche Übereinstimmungen in der Feinstruktur des Gewebes. Spezifische Abweichungen konnten lediglich in dem Verhältnis Hauptzellen zu Belegzellen beobachtet werden, es betrug zum Beispiel bei der Ratte 2/1, beim Menschen 2,6/1 (HOLLE 1974).

Mit dem Einfluß der Vagotomie auf die Morphologie der Magenschleimhaut haben sich bis jetzt nur wenige Untersuchungen beschäftigt. HOLLE (1974) beobachtete an Patienten mit Ulcus ventriculi bzw. duodeni eine bis sechs Wochen nach Durchführung einer SPV eine Zunahme der Haupt- und Abnahme der Belegzellen in der großen Kurvatur. TROIDL et al. (1978) stellte an Patienten mit Ulcus duodeni nach SPV keine Änderungen der Belegzellmenge fest. Auch SANDER (1965) konnte 1 - 12 Wochen nach trunkulärer Vagotomie an Ratten keine Veränderungen in der Parietalzellmasse bemerken.



## 1.6. Fragestellung

Die widersprüchlichen Beobachtungen bei der Therapie der erosiven, hämorrhagischen Gastritis durch die Vagotomie - unmittelbares Sistieren der Blutung einerseits, relativ häufige Nachblutungen Wochen und Monate später andererseits - bedurften durch tierexperimentelle Beobachtungen des Verhaltens der Schleimhautdurchblutung nach Vagotomie einer Klärung. Es stellte sich die Frage, ob die beobachteten Rezidivblutungen auf eine vermehrte Durchblutung der Magenwand nach SPV zurückzuführen sind oder andere Ursachen vorliegen. Die Untersuchungen sollten hier für die SPV erarbeitet werden, da dieses Verfahren heute vermehrt Anwendung findet.

Die folgenden experimentellen Untersuchungen sollten Aufschluß geben über

- 1) das Verhalten der Magenwanddurchblutung drei Wochen und sechs Monate nach SPV
- 2) lokale Veränderungen der Magenwanddurchblutung drei Wochen und sechs Monate nach SPV
- 3) histologische Veränderungen der Magenschleimhaut drei Wochen und sechs Monate nach SPV



## 2. VERSUCHSANORDNUNG

### 2.1. Versuchsplan

Vierzehn Bastardhunde wurden in drei Gruppen eingeteilt: fünf Hunde dienten als Kontrolltiere, die übrigen neun wurden einer SPV unterzogen. Bei vier dieser Tiere wurden die Magendurchblutungsmessungen drei Wochen nach der Operation durchgeführt, bei den übrigen fünf erst sechs Monate post operationem. Außerdem wurde durch Entnahme von Biopsieproben die Magenschleimhaut aller Hunde auf morphologische Veränderungen hin untersucht.

### 2.2. Versuchstiere

Für die Versuche wurden Bastardhunde mit einem Körpergewicht zwischen 7 und 11 kg verwendet. Die Tiere wurden mit einer handelsüblichen Standardkost gefüttert (Altromin<sup>R</sup>), die postoperativ und später in Intervallen durch ein handelsübliches Fleischpräparat (Chappy) ergänzt wurde.

### 2.3. Narkose

Achtzehn Stunden vor Durchführung der Vagotomie blieben die Hunde nüchtern. Sie hatten jedoch freien Zugang zu Wasser. Zur Narkoseeinleitung wurde ein Gemisch aus Combelen<sup>R</sup> (0,5 mg/kg Körpergewicht) und Jetrium<sup>R</sup> (0,1 mg/kg Körpergewicht) verwendet. Combelen<sup>R</sup>, ein Phenothiazin-Abkömmling, wirkt als Neuroplegikum. Jetrium<sup>R</sup>, D-Moramidbitartrat, ist ein schnell wirkendes Starkanalgetikum ohne Auswirkungen auf Darmtätigkeit und Bewußtsein. Nach der Rückenlagerung und dem Festbinden der Extremitäten an den Ecken des Op-Tisches wurde das Tier intubiert. Die Narkose während der Operation erfolgte mit 0,5 bis 1,0 Vol% Halothan sowie einem N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-Gemisch im Verhältnis 2 : 1.



#### 2.4. Operation

Nach Anbringen einer Null-Elektrode unter dem Rücken des Hundes, sorgfältigem Rasieren und Desinfizieren der Bauchdecke mit Diazol<sup>R</sup> wurde die Peritonealhöhle durch einen medianen Oberbauchlängsschnitt eröffnet. Durch Einsetzen eines großen Bauchdeckenhakens in den epigastrischen Winkel, der am Kopfende des Op-Tisches unter Zug fixiert wurde, konnte der Thorax angehoben und dadurch der proximale Magen sowie der abdominelle Oesophagus gut zugänglich dargestellt werden. Die Milz wurde luxiert, die Leber mit einem Haken zurückgehalten. Durch Zug am Magen nach links unten wurden die kleine Kurvatur sowie die Äste des Truncus vagalis anterior gut sichtbar (Abb. 1).

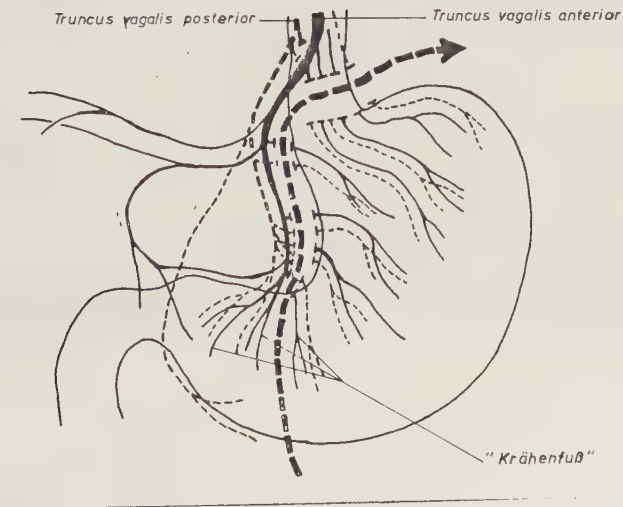


Abbildung 1: Schematische Darstellung der SPV. Die Vagotomie wird ascendierend, am sogenannten "Krähenfuß" beginnend, bis zum abdominellen Oesophagus durchgeführt.



Am oberen Ast des sogenannten "Krähenfußes" beginnend, wurde nach der von GOLIGHER (1974) beschriebenen Operationstechnik aufsteigend das vordere Blatt des Omentum minus mit den zur vorderen Magenwand ziehenden Vagusästen durchtrennt. Die Gefäße wurden mit 4-0-Seide unterbunden. So wurde die Dissektion bis zur vorderen Zirkumferenz des abdominalen Oesophagus fortgeführt. Danach erfolgte die Durchtrennung des hinteren Blattes des Omentum minus mit den Ästen des Truncus vagalis posterior, ebenfalls unter Mitnahme des oberen Astes des Krähenfußes beginnend. Die Vagotomie wurde beendet, wenn die kleine Krümmung sowie etwa zwei bis drei Zentimeter des abdominalen Oesophagus freilagen. Die Vollständigkeit der Vagotomie wurde mit Leukomethylenblau (Panatone<sup>R</sup>, LEE 1969) überprüft. Eventuell noch nicht durchtrennte Nervenfasern konnten so durch blaue Anfärbung erkannt und noch durchtrennt werden (Abb. 2a und 2b).

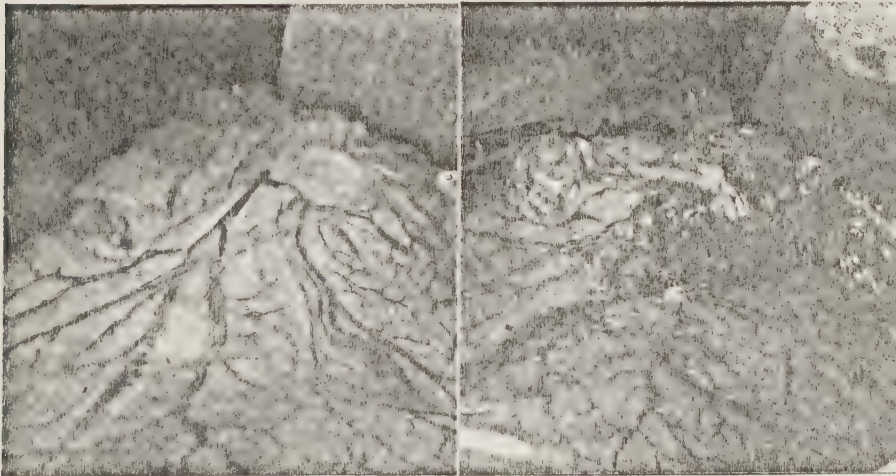


Abb. 2a: Verlauf und Aufzweigungen des Truncus vagalis anterior, links der "Krähenfuß"

Abb. 2b: Zustand nach SPV. Links im Bild der nicht durchtrennte Anteil des "Krähenfußes"



Vor Schließen der Bauchdecken wurden mittels einer Biopsie-sonde, wie sie zur blinden Gastroskopie verwendet wird, unter Führung des Operateurs mehrere Antrum- und Korpusbiopsien aus dem Bereich der kleinen und großen Kurvatur entnommen und die gewonnenen Partikel sofort in Formalin fixiert.

## 2.5. Methode zur Messung der Magendurchblutung

Die Durchblutung der einzelnen Magenregionen und deren Schichten (Mukosa, Submukosa, Muskularis) wurde mit radioaktiv markierten Mikrosphären gemessen.

Mikrosphären zur Messung von Durchblutungsgrößen wurden anfänglich aus Glas und Keramik hergestellt (WAGNER et al. 1969). Nachteile waren die technisch schwierige radioaktive Markierung und die große Dichte der Partikel. RUDOLPH und HEYMANN 1967 verwendeten erstmals radioaktiv markierte Kunststoff-Mikrosphären (carbonized plastic microspheres) mit einer geringeren Dichte (1,4 g/ml), die der der Erythrozyten näher kam. In den folgenden Jahren wurden dann zahlreiche Untersuchungen beschrieben, die diese Methode an unterschiedlichen Organen und Geweben verschiedener Tier-spezies erprobten, die Auswirkungen auf den Organismus untersuchten und die Ergebnisse auf ihre Gültigkeit hin überprüften (Tracer Microspheres Bibliography Index, 3 M Company).

Um eine optimale Durchmischung der Mikrosphären im Blut zu gewährleisten, wurden die Partikel über einen in den linken Herzventrikel vorgeschobenen Katheter injiziert. Die Größe von  $13 - 14\mu$  Durchmesser gewährleistete ein Hängenbleiben in den Kapillaren der einzelnen Organe nach dem ersten Blutdurchfluß. Der Durchmesser von  $13 - 14\mu$  hatte sich als günstigste Größe herausgestellt (ARCHIBALD et al. 1975a). Einerseits kommen diese Partikel dem Durchmesser der Erythrozyten von  $8\mu$  recht nahe. Andererseits



zeigten sie nicht die axiale Konzentration in größeren Blutgefäßen und damit eine ungleiche Verteilung in der Peripherie, wie dies für Mikrosphären mit einem Durchmesser von  $50\mu$  nachgewiesen wurde (PHIBBS und DONY 1970). Außerdem werden weniger Gefäße der Endstromgebiete verschlossen. HOFFBRAND und FORSYTH (1969) schätzten die Embolisationsrate bei  $50\mu$  - Mikrosphären auf 0,1 % der Gefäße. Zudem kann auch eine größere Gesamtmenge an Partikeln injiziert werden, ohne negative Einwirkungen auf den Organismus zu bewirken, um so die Reliabilität von Messungen in kleineren Stromgebieten zu erhöhen. Andererseits sind die Partikel groß genug, um nach dem ersten Blutdurchstrom in den Endstromgefäßen der Peripherie hängen-zubleiben. BUCKBERG et al. (1971) wiesen durch statistische Berechnungen nach, daß die Gesamtmenge der eingesetzten Mikrosphären so bemessen sein soll, daß die unter dem Szintillationszähler zu messenden Proben nicht weniger als 400, aber auch nicht mehr als 800 Partikel enthalten, um Meßfehler möglichst klein zu halten.

Keine der bisher verwendeten markierenden Substanzen zeigte negative Auswirkungen auf den Organismus (WAGNER et al. 1969). Zur Erlangung quantitativer Vergleichswerte wurde die von DOMENECH et al. (1969) und BUCKBERG et al. (1971) beschriebene Referenzprobenmethode verwendet. Über einen zweiten, in eine periphere Arterie, z.B. die distale Aorta abdominalis (HOFFBRAND und FORSYTH 1969, ARCHIBALD et al. 1975a), verlegten Gefäßkatheter wurde gleichzeitig zur Injektion der Mikrosphären bis 60 Sekunden danach über eine mit konstanter Geschwindigkeit laufende Rückziehpumpe, die als Referenzorgan diente, Blut mit den darin enthaltenen Mikrosphären entnommen. BUCKBERG's Untersuchungen (1971) zeigten, daß 98 % der auf diese Weise eingefangenen Mikrosphären in der ersten Minute nach Injektion gesammelt werden. Zu beachten ist bei dieser Technik, daß die Partikel schnell injiziert werden und sofort danach der Katheter mit isotoner Kochsalzlösung durchspült wird, sodaß die Mikrosphären vollständig in den Blutstrom gelangen. Vor und nach Injektion wurde die verwendete Einmalspritze unter dem Szintillationszähler gemessen, um den genauen Wert der eingesetzten Gesamtaktivität zu erhalten.



Die Aktivität der entnommenen Blutmenge  $N_R$  wurde mittels eines Szintilationsmessers gemessen. Die Flußgeschwindigkeit im Referenzorgan, also der Rückziehpumpe, ergab sich aus dem Volumen  $V$  und der Laufzeit und war ebenfalls bekannt, da beide Größen vorgegeben wurden.

Nach Töten des Tieres und Entnahme des zu untersuchenden Organs konnte die dort angesammelte Aktivität ebenfalls gemessen werden. Der zu bestimmende Blutdurchfluß ergab sich dann aus der folgenden Gleichung:

$$\frac{N_R}{F_R} = \frac{N_O}{F_O} \quad (I)$$

$$F_O = \frac{F_O \cdot N_O}{N_R} \quad (II)$$



## 2.6. Experimentelle Durchführung

### 2.6.1. Gefäßkatheter

Die Tiere wurden achtzehn Stunden vor Durchführung der Untersuchungen nüchtern gehalten, mit freiem Zugang zu Wasser. Die Narkose wurde in gleicher Weise wie vor den Operationen mit einem Combelen<sup>R</sup> - Jetrium<sup>R</sup>- Gemisch, das tief intramuskulär injiziert wurde, durchgeführt.

Nach Eintritt der Narkose wurde der Hund mit dem Rücken nach unten auf dem Op-Tisch festgebunden. Der ventrale Hals sowie die rechte Leistengegend wurden rasiert und desinfiziert.

Durch eine etwa 1 1/2 cm lange Querinzision an der rechten ventralen Halsseite über der meist gut tastbaren rechten A. carotis communis konnte das Gefäß leicht aufgesucht werden. Nach dem Freipräparieren und Unterbinden nach kranial wurde das Gefäß quer inzidiert und ein Universal-Gefäßkatheter aus Plastik mit 1,7 mm Durchmesser (Firma W. Rüschi) in den linken Ventrikel geschoben. Um eine Blutgerinnung im Katheter zu vermeiden, wurde er vor Verschließen mit Thrombophob<sup>R</sup> (Heparin), 1:10 mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt, durchspült.

Die A. femoralis war nach digitaler Palpation in der Leiste ebenfalls leicht auffindbar. Nach Präparation und Inzision wurde ein Gefäßkatheter gleicher Stärke wie oben in die Aorta abdominalis bis distal der Nierenarterienabgänge vorgeschoben. Die A. femoralis wurde distal der Inzision unterbunden.

Die Lage beider Gefäßkatheter wurde anschließend röntgenologisch kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert (Abb. 3).



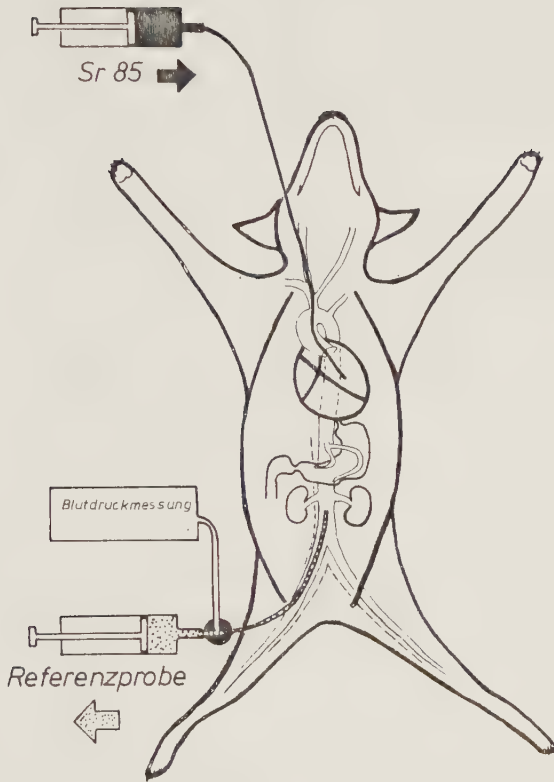


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Ein Gefäßkatheter wurde über die rechte Arteria carotis in den linken Ventrikel vorgeschoben, ein zweiter liegt in der Aorta abdominalis, distal der Nierenarterienabgänge. An ihn sind eine Rückziehpumpe und ein Blutdruckmeßgerät angeschlossen.



## 2.6.2. Verwendete Mikrosphären

Für die Messungen der Magendurchblutung wurden  $^{85}\text{Sr}$ -markierte Mikrosphären (3 M - Company, Nuclear Products, 3 M - Center, St. Paul, Minnesota) mit der Halbwertszeit  $T_{1/2} = 64$  Tage verwendet. Die Partikel hatten eine Größe von  $13,9 \pm 0,8 \mu$  und waren in 10 %-igem Dextran gelöst. Die Konzentration betrug 0,1 mCi/ml, die spezifische Aktivität 2,88 mCi/g.

Die Partikel sind nicht verformbar und werden im Körper nicht metabolisiert. Sie haben eine geringe Dichte von  $1,12 \pm 0,02$  g/ml, die von der der Erythrozyten mit 1,098 g/ml nur gering abweicht und danach die gleichen Fließeigenschaften aufweisen (TOW et al. 1966). Sie haben eine hydrophile Oberfläche, aggregieren im Versuch nicht und besitzen außerdem eine geringe Sedimentationsrate.

Bevor die vorbestimmte Menge von 100 mCi (1 ml Lösung) pro Hund in eine Einmalspritze aufgezogen wurde, erfolgte eine Beschallung der Mikrosphären in einem Ultraschallbad für etwa fünf bis zehn Minuten, um eine Auflösung der Aggregate zu bewirken. Nach BUCHIN (1971) gehen damit alle Mikrosphären in Lösung.

## 2.6.3. Messung der Schleimhautdurchblutung

Vor Durchführung der Magendurchblutungsmessungen wurden an dem Versuchstier für mindestens eine Stunde keine Manipulationen vorgenommen, um eine völlige Stabilisierung des Kreislaufs zu gewährleisten. Die Blutdruckmessungen wurden mit einem Druckelement (Firma Förster) vorgenommen, das über einen Dreiwegehahn mit dem in der distalen Aorta abdominalis liegenden Katheter verbunden war. Die Blutdruckwerte wurden über einen Mehrfachschreiber kontinuierlich aufgezeichnet. Sie lagen im Durchschnitt zwischen 100 und 130 mm Hg. Die Versuche begannen erst, wenn der Blutdruck



Über mindestens 20 bis 30 Minuten konstant geblieben war.

100 mCi, entsprechend 1 ml Lösung, wurden über den in den linken Ventrikel vorgeschobenen Katheter injiziert, der sofort anschließend mit 10 ml isotoner Kochsalzlösung durchspült wurde, um zu gewährleisten, daß keine Partikel im Katheter zurückblieben. Zehn Sekunden vor Injektion wurde eine Rückziehpumpe (Perfusor R4 der Firma Braun, Melsungen) eingeschaltet, um für die Dauer von 70 Sekunden mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/min Blut aus der distalen Aorta abdominalis in eine heparinisierte 50 ml-Spritze zu entnehmen. Die Aktivität der für die Mikrosphäreninjektion verwendeten 2 ml-Einmalspritze wurde vor und nach Injektion gemessen, um den genauen Wert der eingebrachten Aktivität zu erhalten.

Nach Abschalten der Rückziehpumpe wurde der Hund durch eine schnelle Injektion einer gesättigten KCl-Lösung getötet.

Nach Eröffnung der Bauchdecken wurde der Magen oberhalb der Kardie und unterhalb des Pylorus abgetrennt und im Ganzen entnommen, von anhängendem Fettgewebe gesäubert und entlang der großen Kurvatur aufgeschnitten. Das Antrum, vom angrenzenden Korpus durch die unterschiedliche Schleimhautfarbe gut zu unterscheiden, wurde vom übrigen Magen getrennt. Beide Teile wurden gewogen und die Aktivität gemessen. Daraufhin wurden zur späteren histologischen Untersuchung Biopsien von Fundus, Korpus und Antrum, jeweils von großer und kleiner Kurvatur, entnommen.



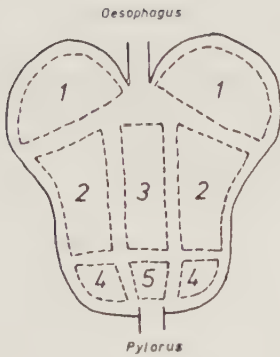


Abbildung 4: Schematische Darstellung des längs der großen Kurvatur aufgeschnittenen Magens. Ein-gezeichnet die zur Durchblutungs-messung verwendeten Anteile.

- 1 Fundus
  - 2 Corpus Große Kurvatur
  - 3 Corpus Kleine Kurvatur
  - 4 Antrum Große Kurvatur
  - 5 Antrum Kleine Kurvatur
- 

Wie die Abb. 4 zeigt, wurde der Magen schematisch in Fundus, Korpus, große Kurvatur, Korpus kleine Kurvatur, Antrum große Kurvatur und Antrum kleine Kurvatur aufgeteilt und aus jedem dieser Bereiche Proben von Mukosa, Submukosa und Muskularis entnommen. Die Mukosa ließ sich leicht durch stumpfe Präparation von der Submukosa trennen, lediglich im Antrum gelang dies nicht, so daß hier die Mukosa zusammen mit der Submukosa gemessen werden mußte. Die Trennung von Submukosa und Muskularis propria erfolgte scharf mit einer Schere. Wie stichprobenartige histologische Kontrollen bewiesen, wurde die Trennung sorgfältig und vollständig durchgeführt. Die entnommenen Proben wurden in einzelne Zählröhrchen gegeben und mit einer Analysenwaage das Gewicht bestimmt.



#### 2.6.4 . Messung der Radioaktivität

Um geometrische Fehler beim Messen der Radioaktivität zu vermeiden, wurden die Gläschen nicht höher als etwa 1,5 cm gefüllt. Außerdem sollten die Gewebeproben gewichtsmäßig nicht zu sehr voneinander abweichen.

Die Radioaktivität wurde mit einem  $^{22}\text{Na}$  J (Tl)-Detektor, angeschlossen an ein Intertechnique-Viel-Kanalsystem Multi 4, durchgeführt. Die Ausgabe der Daten erfolgte über eine Teletype, die Auswertung mittels eines Firmenprogramms zur Integration der Peakflächen für den Peak der Vernichtungsstrahlung des  $^{85}\text{Sr}$  bei 511 keV. Die Subtraktion des gemessenen Untergrundes der Null-Effektzählung erfolgte, wenn dieser Untergrund größer als 1 % der Zählrate der Probenmessung betrug. Für die  $^{85}\text{Sr}$  - Messung wurde die Bruttozählrate zur Auswertung herangezogen.

Die Dauer der Radioaktivitätsmessung betrug eine Minute. Wie schon oben erwähnt, wurde die Spritze mit den Mikrosphären vor und nach Injektion gemessen, um den Wert der den Tieren tatsächlich injizierten Radioaktivität zu erhalten. Diese Messung erfolgte in einer definierten Position über dem Bohrlochkristall (15 cm Abstand) (MERNAGH et al. 1976). Die den Hunden entnommenen Referenzproben sowie die Gewebeproben wurden in anderer Position, 3 cm vom Detektor, gemessen. Der Umrechnungsfaktor aus der Meßposition der Applikationsspritze in die Meßposition der größeren Gewebeproben und der Blutspritze wurde mit Hilfe der Rückmessungsspritze (Spritze nach Injektion der Mikrosphären) ermittelt. Mit Hilfe des Faktors Gewebeprobe zu Referenzprobe konnte die applizierte Dosis in Prozent ausgedrückt werden.



#### 2.6.5. Histologische Untersuchungen

Die während der Operation und nach Beendigung der Durchblutungsmessung drei Wochen und sechs Monate postoperativ entnommenen Korpus- und Antrumpräparate wurden in Formalin fixiert. Nach dem Einbetten, Schneiden und Anfärben mit Hämatoxylin-Eosin wurden sie histologisch untersucht.

Zusätzlich wurden in der Mukosa aller Korpuspräparate die Beleg- und Hauptzellen gezählt. Mit Hilfe eines Integrationsokkulars (Firma Carl Zeiss) wurden jeweils 20 Gesichtsfelder nahe der Muskularis mukosae und der Drüsenausführungsgänge ausgezählt. Die Fehlerbestimmung erfolgte durch das Nogramm für Integrationsokkulare der Firma Carl Zeiss.



## 2.7. Statistische Auswertung

Die Berechnung der Durchblutungswerte erfolgte nach Gleichung II.

Ansichts der relativ kleinen Zahl von Versuchstieren konnte keine Beurteilung über das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgen. Zur Überprüfung der beobachteten Differenzen wurden daher parameterfreie Testverfahren angewandt.

Die Beurteilung der Durchblutungskurve nach sechs Monaten gegenüber den Werten aus der Kontrollgruppe erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben.

Die an den verschiedenen Magenregionen erhobenen Meßwerte sind, da sie an denselben Tieren erhoben wurden, nicht voneinander unabhängig, deshalb gelten die zu den Testergebnissen angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten nicht exakt, sondern dienen der besseren Beschreibung der beobachteten Ergebnisse.



### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Durchblutung von Fundus, Korpus und Antrum

Die Ruhedurchblutung im gesamten Korpus- und Fundusanteil des Magens ergab einen mittleren Durchblutungswert von  $0,38 \pm 0,07$  ml/min.g. Damit war der Blutfluß im Salzsäure produzierenden Anteil des Magens höher als im gesamten Antrum mit  $0,27 \pm 0,04$  ml/min.g.

Ein Vergleich der Blutflußwerte der einzelnen Magenregionen zeigte, daß der Fundus mit  $0,68 \pm 0,09$  ml/min.g. am besten durchblutet war. Das Korpus wies einen geringeren Flow auf, der in der großen Kurvatur mit  $0,51 \pm 0,13$  ml/min.g stärker war als in der kleinen Kurvatur mit  $0,43 \pm 0,09$  ml/min.g. Die geringste Durchblutung wurde im Antrum mit  $0,27 \pm 0,04$  ml/min.g gemessen.

Drei Wochen nach SPV zeigten die Blutflußwerte keine signifikanten Veränderungen. Im Fundus entsprach der Wert mit  $0,67 \pm 0,04$  ml/min.g dem der Kontrolltiere. Im Korpus war die Durchblutung leicht angestiegen und hatte sich in kleiner und großer Kurvatur mit  $0,64 \pm 0,04$  ml/min.g bzw.  $0,63 \pm 0,02$  ml/min.g angeglichen. Auch das Antrum zeigte eine geringfügige Durchblutungsverbesserung auf  $0,32 \pm 0,06$  ml/min.g.

Sechs Monate nach SPV konnten in allen Magenregionen signifikante ( $\alpha = 0,05$ ) Erhöhungen des Flow gemessen werden, der durchschnittlich auf das drei- bis vierfache der Ausgangswerte anstieg. Der Blutfluß blieb im Fundus mit  $2,31 \pm 0,10$  ml/min.g deutlich am höchsten, gefolgt vom Korpus mit  $1,83 \pm 0,26$  ml/min.g in der großen und  $1,77$  ml/min.g in der kleinen Kurvatur. Das Antrum erwies sich mit  $0,70 \pm 0,19$  ml/min.g wieder als am schlechtesten durchblutet (Tab. 3 und 4).



|                   | Fundus          | Korpus          |                 | Antrum          |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                   |                 | Kl. Kurvat.     | Gr. Kurvat.     |                 |
| Kontrollhunde     | 0,68 $\pm$ 0,09 | 0,43 $\pm$ 0,09 | 0,51 $\pm$ 0,13 | 0,27 $\pm$ 0,04 |
| 3 Wochen nach SPV | 0,67 $\pm$ 0,04 | 0,64 $\pm$ 0,04 | 0,63 $\pm$ 0,02 | 0,32 $\pm$ 0,06 |
| 6 Monate nach SPV | 2,31 $\pm$ 0,10 | 1,77 $\pm$ 0,27 | 1,83 $\pm$ 0,26 | 0,70 $\pm$ 0,19 |

Tabelle 3: Durchblutung der Magenregionen 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

| Hunde                             | Nr. | Fundus | Korpus      |             | Antrum |
|-----------------------------------|-----|--------|-------------|-------------|--------|
|                                   |     |        | Kl. Kurvat. | Gr. Kurvat. |        |
| Kontrollhunde<br><br>n = 5        | 1   | 0,81   | 0,57        | 0,65        | 0,29   |
|                                   | 2   | 0,64   | 0,39        | 0,45        | 0,31   |
|                                   | 3   | 0,55   | 0,46        | 0,66        | 0,20   |
|                                   | 4   | 0,72   | 0,31        | 0,40        | 0,30   |
|                                   | 5   | 0,66   | 0,40        | 0,38        | 0,27   |
| 3 Wochen nach<br>SPV<br><br>n = 4 | 6   | 0,59   | 0,64        | 0,60        | 0,38   |
|                                   | 7   | 0,69   | 0,73        | 0,63        | 0,36   |
|                                   | 8   | 0,75   | 0,51        | 0,66        | 0,25   |
|                                   | 9   | 0,65   | 0,68        | 0,64        | 0,30   |
| 6 Monate nach<br>SPV<br><br>n = 5 | 10  | 2,27   | 1,68        | 1,73        | 0,85   |
|                                   | 11  | 2,25   | 1,38        | 1,43        | 0,51   |
|                                   | 12  | 2,49   | 1,96        | 2,06        | 0,95   |
|                                   | 13  | 2,25   | 2,09        | 1,89        | 0,55   |
|                                   | 14  | 2,31   | 1,74        | 2,03        | 0,62   |

Tabelle 4: Einzelergebnisse für die Magenregionen 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g. Die Hunde wurden durchnummeriert.



### 3.2. Durchblutungswerte im Fundus

Die Fundusmukosa erwies sich mit  $0,91 \pm 0,04$  ml/min.g bei den Kontrolltieren als der am weitaus besten durchblutete Anteil. Erheblich geringer wurde der Blutfluß in der Submukosa mit  $0,14 \pm 0,03$  ml/min.g und in der Muskularis mit  $0,07 \pm 0,04$  ml/min. g gemessen.

Drei Wochen nach SPV konnte in der Mukosa eine Verdoppelung auf  $1,96 \pm 0,19$  ml/min.g festgestellt werden. Dagegen blieb der Flow in der Submukosa mit  $0,15 \pm 0,04$  ml/min.g und in der Muskularis mit  $0,06 \pm 0,01$  ml/min.g gegenüber den Kontrolltieren unverändert.

Sechs Monate nach SPV zeigten sich in der Mukosa und Submukosa signifikante ( $\alpha = 0,05$ ) Durchblutungserhöhungen auf  $2,32 \pm 0,22$  ml/min.g in der Mukosa und  $0,39 \pm 0,02$  ml/min.g in der Submukosa. In der Muskularis konnte mit  $0,08 \pm 0,07$  ml/min.g keine signifikante Verschiebung beobachtet werden.

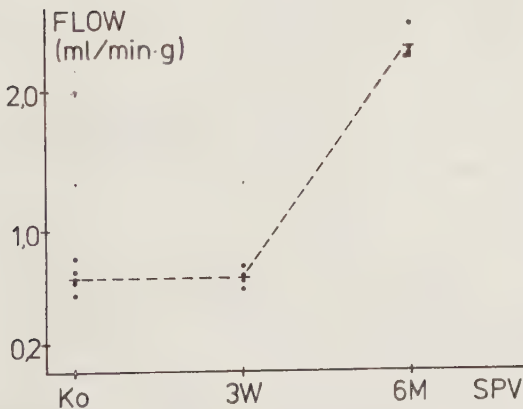


Abbildung 5: Durchblutung des Fundus (ml/min.g) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



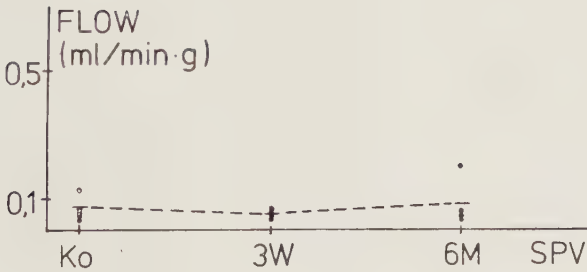
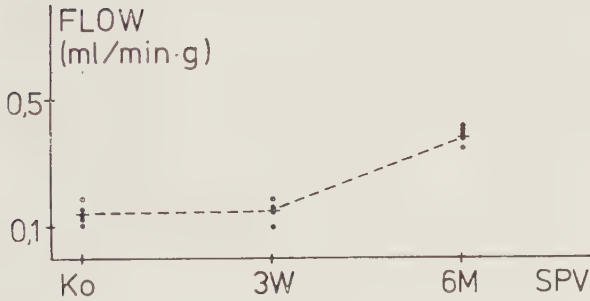
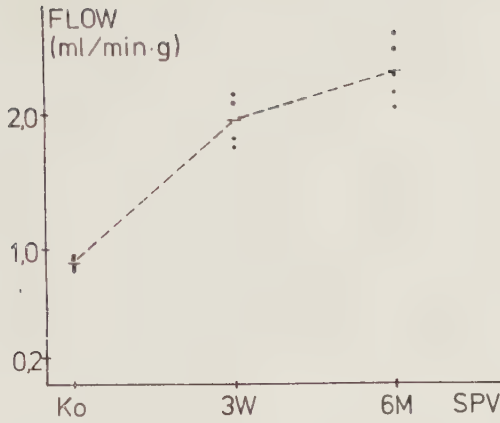


Abbildung 6: Durchblutungswerte (ml/min.g) der Fundusmukosa (oben), Fundussubmukosa (Mitte), Fundusmuskularis (unten) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



| F U N D U S       | Mukosa          | Submukosa       | Muskularis      |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Kontrollhunde     | 0,91 $\pm$ 0,04 | 0,14 $\pm$ 0,03 | 0,07 $\pm$ 0,01 |
| 3 Wochen nach SPV | 1,96 $\pm$ 0,19 | 0,15 $\pm$ 0,04 | 0,06 $\pm$ 0,01 |
| 6 Monate nach SPV | 2,32 $\pm$ 0,22 | 0,39 $\pm$ 0,02 | 0,08 $\pm$ 0,07 |

Tabelle 5: Durchblutung des Fundus 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

| F U N D U S                       |    | Mukosa | Submukosa | Muskularis |
|-----------------------------------|----|--------|-----------|------------|
| Kontrollhunde<br><br>n = 5        | 1  | 0,96   | 0,14      | 0,05       |
|                                   | 2  | 0,87   | 0,13      | 0,06       |
|                                   | 3  | 0,95   | 0,16      | 0,04       |
|                                   | 4  | 0,86   | 0,11      | 0,07       |
|                                   | 5  | 0,89   | 0,19      | 0,13       |
| 3 Wochen nach<br>SPV<br><br>n = 4 | 6  | 2,09   | 0,15      | 0,07       |
|                                   | 7  | 1,83   | 0,19      | 0,04       |
|                                   | 8  | 2,16   | 0,10      | 0,06       |
|                                   | 9  | 1,77   | 0,16      | 0,06       |
| 6 Monate nach<br>SPV<br><br>n = 5 | 10 | 2,17   | 0,35      | 0,20       |
|                                   | 11 | 2,06   | 0,38      | 0,06       |
|                                   | 12 | 2,49   | 0,41      | 0,08       |
|                                   | 13 | 2,29   | 0,40      | 0,04       |
|                                   | 14 | 2,61   | 0,40      | 0,03       |

Tabelle 6: Einzelergebnisse für den Fundus 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g. Die Hunde wurden durchnummeriert.



### 3.3. Durchblutungswerte im Korpus

An der kleinen Krümmung des Korpus ergab sich bei den Kontrolltieren eine Mukosadurchblutung von  $1,14 \pm 0,15$  ml/min. Der Blutfluß in der Submukosa betrug  $0,21 \pm 0,06$  ml/min.g, der in der Muskularis  $0,12 \pm 0,02$  ml/min.g.

Drei Wochen nach SPV zeigte sich in der Mukosa eine geringfügige, nicht signifikante Durchblutungserhöhung auf  $1,29 \pm 0,14$  ml/min.g. Dagegen erwies sich die Submukosa mit  $0,13 \pm 0,04$  ml/min.g gegenüber den Kontrolltieren als geringfügig schlechter versorgt, während der Flow in der Muskularis mit  $0,16 \pm 0,05$  ml/min.g etwas angestiegen war.

Sechs Monate nach SPV konnte in der Mukosa und Submukosa eine signifikante ( $\alpha = 0,05$ ) Blutflußsteigerung gemessen werden. Die Durchblutung verdoppelte sich gegenüber den Kontrolltieren auf  $2,43 \pm 0,22$  ml/min.g in der Mukosa und auf  $0,43 \pm 0,08$  ml/min.g in der Submukosa. In der Muskularis trat eine leichte, nicht signifikante Erhöhung auf  $0,20 \pm 0,12$  ml/min.g ein. (Abb. 7 und 8, Tab. 7 und 8).

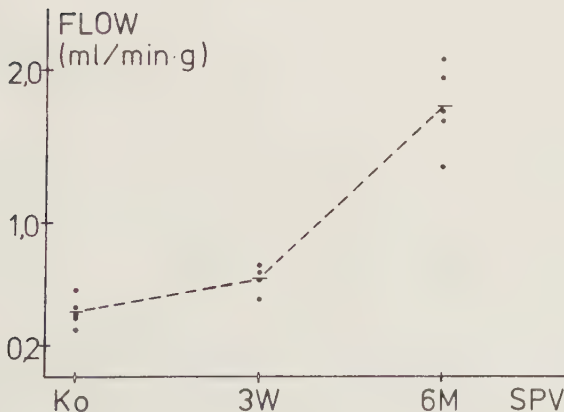


Abbildung 7: Durchblutung der kleinen Krümmung des Korpus (ml/min.g) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV.



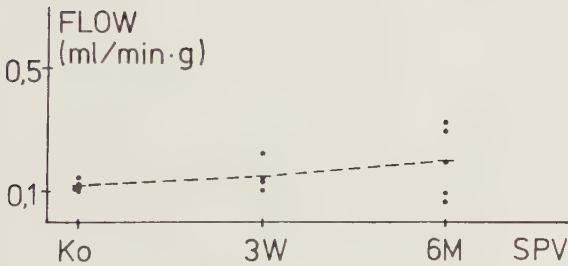
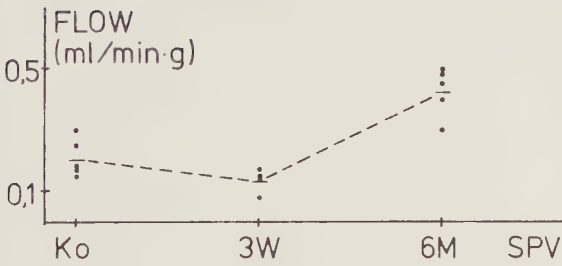
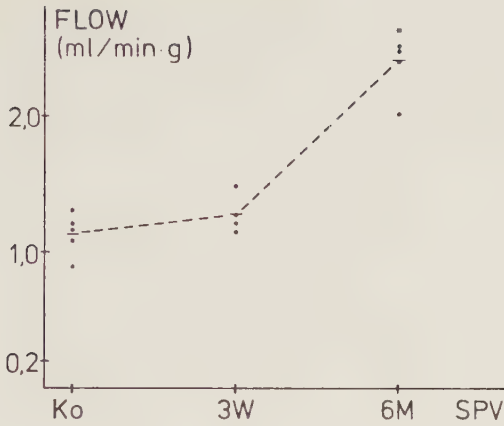


Abbildung 8: Durchblutungswerte (ml/min.g) der kleinen Kurvatur des Korpus: Mukosa (oben), Submukosa (Mitte) und Muskularis (unten) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



| KORPUS KL. KURVATUR | Mukosa          | Submukosa       | Muskularis      |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Kontrollhunde       | 1,14 $\pm$ 0,15 | 0,21 $\pm$ 0,06 | 0,12 $\pm$ 0,02 |
| 3 Wochen nach SPV   | 1,29 $\pm$ 0,14 | 0,13 $\pm$ 0,04 | 0,16 $\pm$ 0,05 |
| 6 Monate nach SPV   | 2,43 $\pm$ 0,22 | 0,43 $\pm$ 0,08 | 0,20 $\pm$ 0,12 |

Tabelle 7: Durchblutung des Korpus (kleine Kurvatur) 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

| KORPUS KL. KURVATUR               |    | Mukosa | Submukosa | Muskularis |
|-----------------------------------|----|--------|-----------|------------|
| Kontrollhunde<br><br>n = 5        | 1  | 0,90   | 0,15      | 0,11       |
|                                   | 2  | 1,21   | 0,25      | 0,11       |
|                                   | 3  | 1,09   | 0,17      | 0,11       |
|                                   | 4  | 1,17   | 0,17      | 0,13       |
|                                   | 5  | 1,31   | 0,30      | 0,15       |
| 3 Wochen nach<br>SPV<br><br>n = 4 | 6  | 1,28   | 0,15      | 0,23       |
|                                   | 7  | 1,16   | 0,08      | 0,14       |
|                                   | 8  | 1,50   | 0,14      | 0,15       |
|                                   | 9  | 1,22   | 0,17      | 0,11       |
| 6 Monate nach<br>SPV<br><br>n = 5 | 10 | 2,50   | 0,50      | 0,10       |
|                                   | 11 | 2,03   | 0,30      | 0,20       |
|                                   | 12 | 2,41   | 0,48      | 0,30       |
|                                   | 13 | 2,54   | 0,45      | 0,07       |
|                                   | 14 | 2,65   | 0,40      | 0,33       |

Tabelle 8: Einzelergebnisse für den Korpus (kleine Kurvatur) 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g. Die Hunde wurden durchnummeriert.



An der großen Kurvatur des Korpus lagen die Durchblutungswerte von Mukosa und Submukosa bei den Kontrolltieren als auch drei Wochen und sechs Monate nach SPV geringfügig höher als an der kleinen Kurvatur. Dagegen fand sich die Muskularis schlechter durchblutet.

Im einzelnen wurden bei den Kontrolltieren für die Mukosa  $1,27 \pm 0,19$  ml/min.g, für die Submukosa  $0,24 \pm 0,09$  ml/min.g und für die Muskularis  $0,07 \pm 0,03$  ml/min.g gemessen.

Drei Wochen nach SPV konnte in der Mukosa eine nicht signifikante Blutflußsteigerung auf  $1,86 \pm 0,15$  ml/min.g beobachtet werden. Dagegen entsprach das Durchblutungsverhalten in Submukosa und Muskularis dem der kleinen Kurvatur: leichter Abfall auf  $0,18 \pm 0,09$  ml/min.g in der Submukosa und leichter Anstieg auf  $0,10 \pm 0,05$  ml/min.g in der Muskularis.

Sechs Monate nach SPV konnte in der Mukosa mit  $2,90 \pm 0,10$  ml/min.g der im Vergleich zu allen anderen Magenregionen höchste Durchblutungswert gemessen werden. Ebenso wie hier ergab sich auch in der Submukosa eine signifikante ( $\alpha = 0,05$ ) Erhöhung des Flow auf  $0,68 \pm 0,23$  ml/min.g. Auch dieser Wert ist der höchste Submukosa-Wert im ganzen Magen. Beide Größen sind mehr als doppelt so groß wie bei den Kontrolltieren. Dagegen wurde in der Muskularis mit  $0,08 \pm 0,05$  ml/min.g keine signifikante Veränderung beobachtet. (Abb. 9, Tab. 9 und 10).

Ein Vergleich der in kleiner und großer Kurvatur des Korpus gemessenen Durchblutungswerte mit denen des Fundus zeigt ein sich entsprechendes Verhältnis der Blutverteilung zwischen Mukosa, Submukosa und Muskularis. Im Durchschnitt erwies sich die Mukosa sowohl bei den Kontrolltieren als auch sechs Monate nach SPV als fünf- bis sechsmal so stark durchblutet wie die Submukosa, während diese noch das zwei- bis dreifache der Muskularis-Blutmenge erhielt. Drei



Wochen nach SPV ergab sich ein ungleichmäßiges Verteilsmuster.

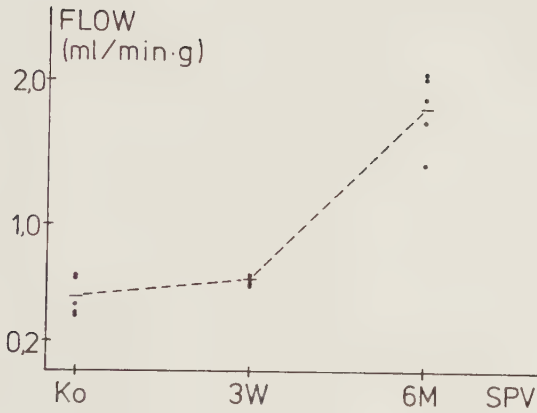


Abbildung 9: Durchblutung der großen Kurvatur des Korpus (ml/min.g) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



| KORPUS GR. KURVATUR | Mukosa          | Submukosa       | Muskularis      |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Kontrollhunde       | 1,27 $\pm$ 0,19 | 0,24 $\pm$ 0,09 | 0,07 $\pm$ 0,03 |
| 3 Wochen nach SPV   | 1,86 $\pm$ 0,15 | 0,18 $\pm$ 0,09 | 0,10 $\pm$ 0,05 |
| 6 Monate nach SPV   | 2,90 $\pm$ 0,10 | 0,68 $\pm$ 0,23 | 0,08 $\pm$ 0,05 |

Tabelle 9: Durchblutung des Korpus (Große Kurvatur) 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

| KORPUS GR. KURVATUR               |    | Mukosa | Submukosa | Muskularis |
|-----------------------------------|----|--------|-----------|------------|
| Kontrollhunde<br><br>n = 5        | 1  | 1,12   | 0,20      | 0,05       |
|                                   | 2  | 1,43   | 0,23      | 0,08       |
|                                   | 3  | 1,07   | 0,16      | 0,10       |
|                                   | 4  | 1,20   | 0,21      | 0,03       |
|                                   | 5  | 1,51   | 0,40      | 0,10       |
| 3 Wochen nach<br>SPV<br><br>n = 4 | 6  | 1,74   | 0,11      | 0,14       |
|                                   | 7  | 1,76   | 0,23      | 0,06       |
|                                   | 8  | 2,06   | 0,10      | 0,15       |
|                                   | 9  | 1,93   | 0,27      | 0,06       |
| 6 Monate nach<br>SPV<br><br>n = 5 | 10 | 3,01   | 0,72      | 0,03       |
|                                   | 11 | 2,91   | 0,66      | 0,11       |
|                                   | 12 | 2,91   | 0,70      | 0,15       |
|                                   | 13 | 2,73   | 0,18      | 0,08       |
|                                   | 14 | 2,93   | 0,65      | 0,04       |

Tabelle 10: Einzelergebnisse für den Korpus (Große Kurvatur) 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g. Die Hunde wurden durchnummeriert.



### 3.4. Durchblutungswerte im Antrum

An der kleinen Kurvatur des Antrums wurde für Mukosa und Submukosa der Kontrolltiere zusammen eine Durchblutung von  $0,44 \pm 0,09$  ml/min.g, für die Muskularis von  $0,16 \pm 0,04$  ml/min.g gemessen.

Drei Wochen nach SPV zeigte sich in Mukosa und Submukosa ein Anstieg auf  $1,00 \pm 0,20$  ml/min.g. Der Flow in der Muskularis wurde nur leicht auf  $0,21 \pm 0,01$  ml/min.g erhöht.

Sechs Monate nach SPV ergab die Durchblutungsmessung in Mukosa und Submukosa eine signifikante ( $\alpha = 0,05$ ) Erhöhung auf  $1,08 \pm 0,19$  ml/min.g gegenüber der Kontrollgruppe. Die geringfügige Erhöhung auf  $0,23 \pm 0,04$  ml/min.g in der Muskularis war nicht signifikant.

An der großen Kurvatur des Antrums entsprachen die Blutflußwerte der Kontrolltiere recht genau denen der kleinen Kurvatur. Für Mukosa und Submukosa wurde ein Flow von  $0,43 \pm 0,10$  ml/min.g, für die Muskularis von  $0,14 \pm 0,01$  ml/min.g bestimmt.

Entgegen dem Durchblutungsverhalten im Bereich der kleinen Kurvatur wurde drei Wochen nach SPV an der großen Kurvatur ein leichter Abfall auf  $0,34 \pm 0,08$  ml/min.g in Mukosa und Submukosa und auf  $0,11 \pm 0,03$  ml/min.g in der Muskularis gemessen.

Demgegenüber wurde sechs Monate nach SPV eine signifikante Verbesserung des Blutflusses auf nahezu das vierfache des Ausgangswertes, nämlich  $1,60 \pm 0,17$  ml/min.g beobachtet ( $\alpha = 0,05$ ).

Die Durchblutung der großen Kurvatur übertraf damit deutlich die der kleinen. Im Gegensatz hierzu war die leichte Erhöhung in der Muskularis auf  $0,23 \pm 0,03$  ml/min.g nicht signifikant. Der Wert entsprach genau dem der kleinen Kurvatur (Abb. 10 und 11, Tab. 11 und 12).

Damit zeigte sich, daß die Antrummukosa auch nach SPV schlechter durchblutet war als die Fundus- und Korpusmukosa. Es konnte jedoch auch hier postoperativ ein



Anstieg der Durchblutung festgestellt werden. Die Muskularis im Antrum war dagegen zusammen mit der in der kleinen Kurvatur des Korpus besser mit Blut versorgt als die große Kurvatur des Korpus und des Fundus.

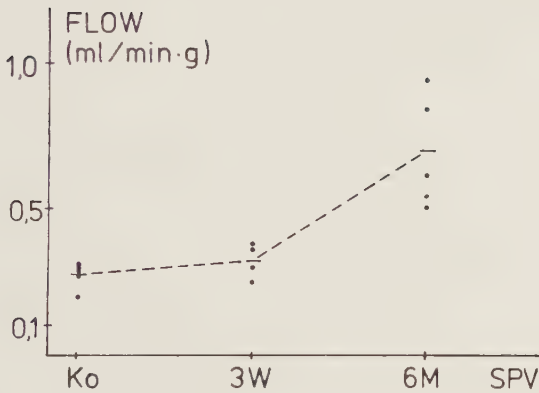


Abbildung 10: Durchblutung im Antrum (ml/min.g) der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



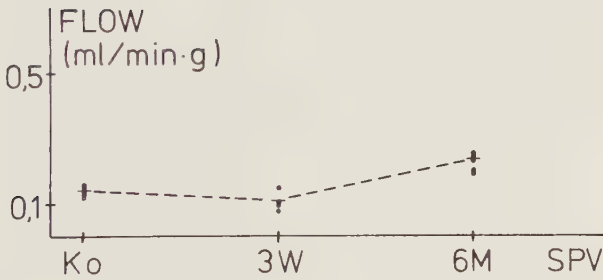
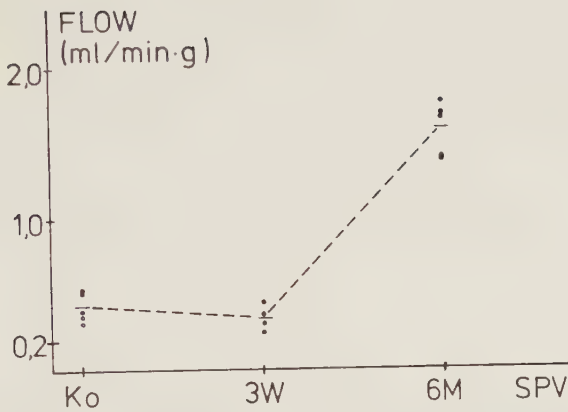


Abbildung 11: Durchblutungswerte (ml/min.g) in der grossen Kurvatur des Antrums, oben Mukosa und Submukosa, unten Muskularis der Kontrolltiere sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



| A N T R U M       | Kleine Kurvatur    |                 | Große Kurvatur     |                 |
|-------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
|                   | Mukosa + Submukosa | Muskularis      | Mukosa + Submukosa | Muskularis      |
| Kontrollhunde     | 0,44 $\pm$ 0,09    | 0,16 $\pm$ 0,04 | 0,43 $\pm$ 0,10    | 0,14 $\pm$ 0,01 |
| 3 Wochen nach SPV | 1,00 $\pm$ 0,20    | 0,21 $\pm$ 0,01 | 0,34 $\pm$ 0,08    | 0,11 $\pm$ 0,05 |
| 6 Monate nach SPV | 1,08 $\pm$ 0,19    | 0,23 $\pm$ 0,04 | 1,60 $\pm$ 0,17    | 0,23 $\pm$ 0,03 |

Tabelle 11: Durchblutung des Antrums (kleine und große Kurvatur)  
3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g (Mittelwert  
 $\pm$  Standardabweichung)

| A N T R U M                       |    | Kleine Kurvatur    |            | Große Kurvatur     |            |
|-----------------------------------|----|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                                   |    | Mukosa + Submukosa | Muskularis | Mukosa + Submukosa | Muskularis |
| Kontrollhunde<br><br>n = 5        | 1  | 0,30               | 0,11       | 0,32               | 0,13       |
|                                   | 2  | 0,54               | 0,18       | 0,53               | 0,16       |
|                                   | 3  | 0,39               | 0,13       | 0,36               | 0,13       |
|                                   | 4  | 0,50               | 0,22       | 0,54               | 0,15       |
|                                   | 5  | 0,48               | 0,14       | 0,40               | 0,14       |
| 3 Wochen nach<br>SPV<br><br>n = 4 | 6  | 1,16               | 0,23       | 0,37               | 0,10       |
|                                   | 7  | 1,20               | 0,20       | 0,45               | 0,15       |
|                                   | 8  | 0,80               | 0,20       | 0,25               | 0,08       |
|                                   | 9  | 0,86               | 0,21       | 0,31               | 0,10       |
| 6 Monate nach<br>SPV<br><br>n = 5 | 10 | 1,06               | 0,22       | 1,68               | 0,25       |
|                                   | 11 | 0,88               | 0,19       | 1,70               | 0,20       |
|                                   | 12 | 1,26               | 0,24       | 1,79               | 0,24       |
|                                   | 13 | 1,30               | 0,29       | 1,42               | 0,20       |
|                                   | 14 | 0,90               | 0,19       | 1,41               | 0,25       |

Tabelle 12: Einzelergebnisse für das Antrum (Kleine und Große Kurvatur) 3 Wochen und 6 Monate nach SPV in ml/min.g. Die Hunde wurden durchnummeriert.



### 3.5. Histologische Befunde

Die präoperativ und drei Wochen sowie sechs Monate postoperativ entnommenen Magenschleimhautpräparate zeigten bei allen Hunden eine normal breite, unauffällige Schleimhaut, die keinerlei Hinweise für eine abgelaufene oder bestehende Entzündung aufwies. Auffällig war lediglich eine relative Zunahme der Belegzellen, sechs Monate nach SPV deutlicher als drei Wochen postoperativ. (Abb. 12).

Die Auszählung der Beleg- und Hauptzellen in den Präparaten der Korpusschleimhaut zeigte drei Wochen und sechs Monate nach SPV Änderungen.

Obwohl bei jedem histologischen Präparat 40 Mikroskopeinstellungen mit je 20 Schnittpunkten auf der Zähllinie ausgezählt wurden (20 nahe der Muscularis mucosae, 20 nahe dem Drüsengrund), schwankte naturgemäß die Gesamtzahl der ausgezählten Zellen. Um diesen Faktor auszuschalten, wurde der Quotient aus Belegzellen und Hauptzellen gebildet. Das Ergebnis zeigt Abb. 13.

Bei den Kontrolltieren lag das Verhältnis Belegzellen zu Hauptzellen bei 0,51, das heißt, auf eine Belegzelle kamen zwei Hauptzellen. Drei Wochen nach SPV hatte sich dieses Verhältnis schon auf 0,69 verschoben, während es nach sechs Monaten den Wert 1,03 erreichte. Dies bedeutet, daß nun auf jede Hauptzelle eine Belegzelle kam. Die Anzahl der Belegzellen in Bezug auf die Hauptzellen hatte sich also erhöht.



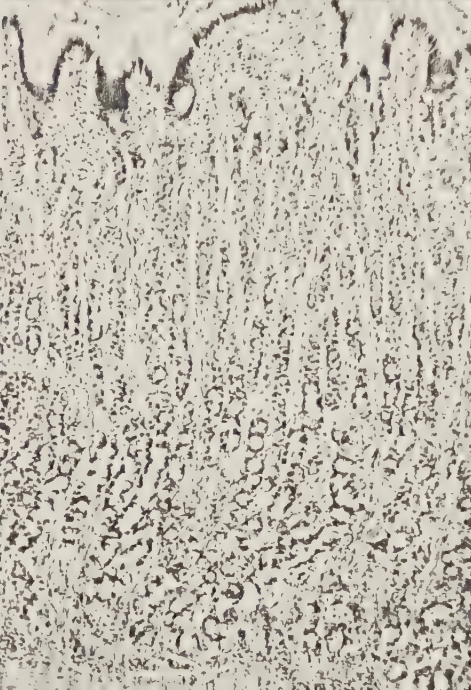
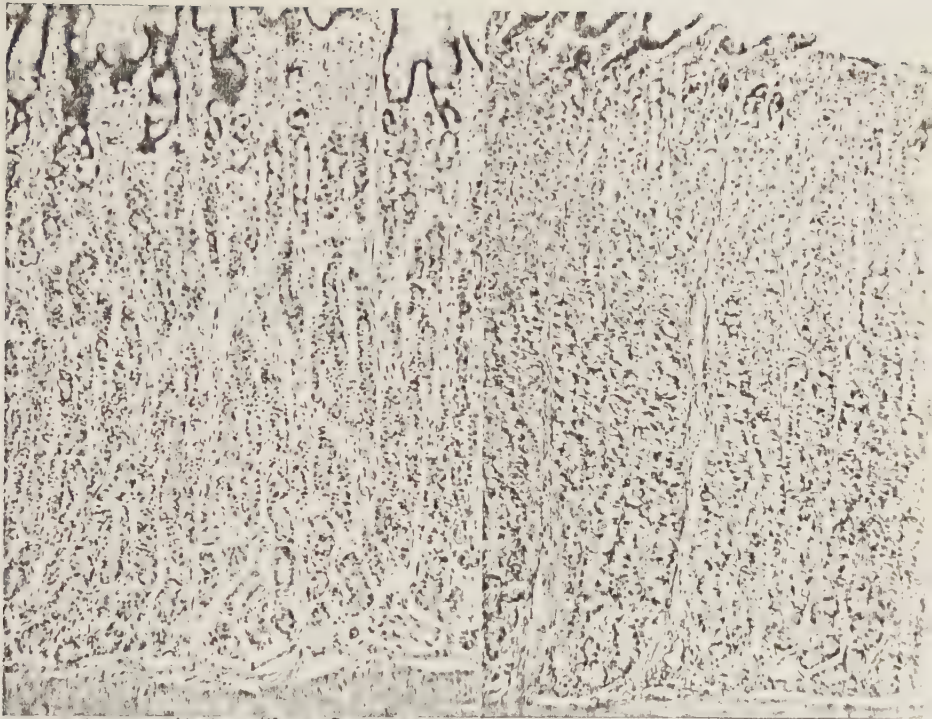


Abbildung 12: Korpusmukosa  
(120x, HE)

- a) (links oben): normale Korpus-schleimhaut, normales Verhältnis von Beleg- zu Hauptzellen
- b) (rechts oben): 3 Wochen nach SPV. Deutliche Zunahme der Belegzellen, insbesondere im oberen Anteil des Drüsenkörpers nahe Foveolae gastricae.
- c) (links unten): 6 Monate nach SPV. Deutliche relative Zunahme der Belegzellen gegenüber den Hauptzellen, besonders im basalen Drüsenkörper.



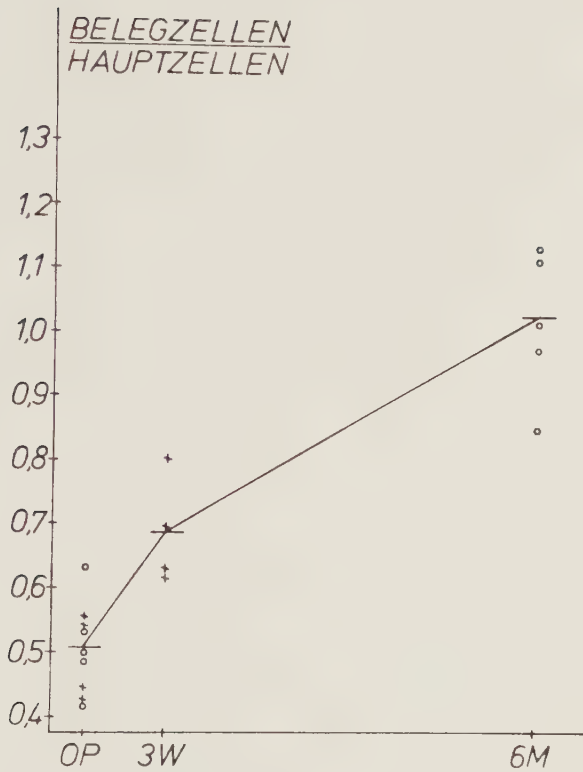


Abbildung 13: das Verhältnis Belegzellen zu Hauptzellen vor der Operation sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV



#### 4. DISKUSSION

Die in dieser Untersuchung verwendete Methode zur Blutflußmessung mit radioaktiven Mikrosphären wurde seit der Einführung durch RUDOLPH und HEYMANN (1967) zur Durchblutungsmessung verschiedenster Organe, so auch des Magens, eingesetzt. Durch Injektion radioaktiv markierter Partikel, die in Größe und spezifischem Gewicht nur wenig von den Erythrozyten abweichen und damit ähnliche Fließeigenschaften aufweisen, gelingt es, gleichzeitig die Durchblutung des ganzen Magens, regionaler Abschnitte und einzelner Magenwandschichten zu messen (ARCHIBALD et al. 1975a). Im Vergleich dazu kann mit anderen Techniken, wie z.B. der Aminopyrin-Clearance-Methode, nur der Blutfluß einzelner Magenteile bestimmt werden, nicht jedoch die Durchblutung der unterschiedlichen Magenwandschichten. Außerdem besteht bei Verwendung von radioaktiven Mikrosphären keine Abhängigkeit vom aktuellen Säuresekretionsstatus, wie dies bei der Aminopyrin-Methode der Fall ist (CHEUNG et al. 1975). Eine Magenfistel oder ein Pouch muß nicht angelegt werden. Vergleiche mit anderen Messungen der Magendurchblutung zeigten, daß die radioaktiven Mikrosphären genauere Ergebnisse lieferten (Tabelle 1 und 2).

Zur Durchführung der Experimente mußten alle Hunde narkotisiert werden. Inwieweit die Narkose einen Einfluß auf die Durchblutungswerte im Magen hatte, wurde nicht geprüft. Blutdruck und Puls zeigten jedoch keine wesentlichen Änderungen. Getrennte Blutflußmessungen im Magen an narkotisierten und nicht narkotisierten Hunden durch DELANEY und GRIM (1964) ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten bei den Kontrolltieren Unterschiede in den Blutflußgrößen sowohl zwischen den einzelnen Magenregionen, als auch zwischen den Magenwandschichten. Fundus und Korpus als salzsäureproduzierender Anteil des Magens wurden deutlich besser versorgt als das Antrum. Der Fundus war die am stärksten durchblutete Magenregion, gefolgt vom Korpus, an dessen großer Kurvatur ein geringfügig höherer Flow gefunden wurde als an der kleinen Kurvatur.



Am schlechtesten wurde das Antrum versorgt. Seine Durchblutungswerte liegen etwa 60 % unter denen des Fundus.

Außer diesen regionalen Blutflußunterschieden konnte auch ein Durchblutungsgefälle innerhalb der Magenwand gemessen werden. Die Mukosa erwies sich im gesamten Magen als weitaus besser durchblutet als Submukosa und Muskularis zusammen. Im Fundus und Korpus erhielt sie durchschnittlich die fünf- bis sechsfache Blutmenge der Submukosa, diese jedoch immer noch zwei- bis dreimal so viel wie die Muskularis. Im Antrum dagegen fiel das Gefälle geringer aus. Hier erhielten Mukosa und Submukosa zusammen etwa die dreifache in der Muskularis gemessenen Blutflußrate.

Diese Befunde decken sich mit Ergebnissen anderer Autoren. DELANEY und GRIM (1964) erhielten mit der  $^{42}\text{K}$ -Methode an narkotisierten als auch an nicht narkotisierten Hunden für die Korpus- und Antrumregion sehr ähnliche Blutflußgrößen. Die von DELANEY (1967) mit der Radiorubidium-Methode erhobenen Werte entsprechen den hier vorgelegten. Auch LENZ et al. (1977) fanden mit radioaktiven Mikrosphären für Korpus und Antrum vergleichbare Durchblutungswerte, konnten für den Fundus jedoch nur geringere Größen messen, die aber über denen des Antrums lagen. Die von LENZ et al. (1977) gefundene Durchblutungsdifferenz zwischen kleiner und großer Kurvatur konnte nicht bestätigt werden. Dagegen bestimmten MOLINA et al. (1972) mit der Radiorubidium-Methode für das Antrum einen Flow, der doppelt so groß war wie der des Korpus.

Auch hinsichtlich des gemessenen Durchblutungsgefälles bei nicht operierten Tieren zwischen Mukosa, Submukosa und Muskularis finden sich Bestätigungen in der Literatur. DELANEY und GRIM (1964), EDLICH et al. (1968), MOLINA et al. (1972), ZINNER et al. (1976), LENZ et al. (1977) und SHIRAZZI et al. (1977) konnten vergleichbare Beobachtungen vornehmen. Die von ARCHIBALD et al. (1975a) gemessenen Größen entsprachen in ihrer relativen Verteilung zwischen Mukosa, Submukosa und Muskularis den hier vorgelegten,



lagen in ihren absoluten Werten aber wesentlich höher.

Betrachtet man die morphologischen Differenzen und die unterschiedlichen physiologischen Aufgaben von Fundus und Korpus einerseits und Antrum andererseits, bietet sich als mögliche Ursache für diese Ungleichverteilung des Blutflusses der erhöhte Energiebedarf der Belegzellmasse an. Diese produziert auch im Ruhezustand des Magens, also bei Abwesenheit exogener Reize wie z.B. Nahrung, Salzsäure. Diese Basalsekretion erfordert zur Aufrechterhaltung des hohen pH-Gradienten zwischen intrazellulärem und intraluminärem Raum ein großes Energieangebot, welches durch die im Vergleich zum "ruhenden" Antrum höhere Durchblutung gewährleistet wird (DAVENPORT 1970). Die bei der basalen Salzsäureproduktion anfallenden Stoffwechselmetaboliten stellen einen weiteren vasodilatierenden Faktor dar, der durch Senkung des Gefäßwiderstandes eine Mehrdurchblutung induziert.

Hierfür sprechen auch die für die Mukosa gemessenen hohen Durchblutungswerte. Submukosa und Muskularis, die einen erheblich geringeren Metabolismus aufweisen, kommen mit kleineren Blutflußgrößen aus.

Drei Wochen nach SPV zeigte sich in allen Magenregionen ein leichter Durchblutungszuwachs, der in der Mukosa des Fundus, der großen Kurvatur des Korpus und der kleinen Kurvatur des Antrums stärker ausfiel als in den übrigen Anteilen. In der Submukosa und Muskularis konnten keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden.

Es lagen bisher keine Bestimmungen der Blutflußgrößen nach SPV vor, die zu Vergleichen herangezogen werden können. DELANEY (1967) fand vier bis sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie mit der Radiorubidium-Methode ebenfalls geringfügige Durchblutungszunahmen, am deutlichsten in der Antrummukosa, wo der Flow ebenfalls auf das Doppelte anstieg. Für das Korpus konnte er nur leichte Verbesserungen im Blutfluß feststellen. Diese von DELANEY (1967) erhobenen



Werte entsprechen qualitativ und quantitativ den hier beschriebenen. LENZ et al. (1977) fand drei Wochen nach trunkulärer Vagotomie für das Korpus keine Durchblutungsveränderungen gegenüber den Kontrolltieren, der Blutfluß entsprach den präoperativen Werten.

Im Gegensatz dazu berichteten PETER et al. (1963), BALLINGER et al. (1965), BELL und BATTERSBY (1968), OLSEN et al. (1970) und MACKIE et al. (1971) über rapide Blutstromminderungen unmittelbar nach Vagotomie-Operationen im Tierversuch, die sich meist schon fünf Minuten nach der Nervendissektion manifestierten und zwei bis drei Stunden post operationem einen Tiefstand erreichten, der je nach Autor etwa 30 - 80 % unter den präoperativen Werten lag. Die Messungen des  $PO_2$ -Verhaltens nach trunkulärer Vagotomie durch INBERG et al. (1977) ergaben einen deutlichen Abfall nach der Durchtrennung des N. vagus als Hinweis auf eine verminderte Durchblutung. Auch klinische Studien von SULLIVAN et al. (1964), FERGUSON und CLARKE (1966), NAGEL et al. (1967) und OLSEN et al. (1970) zeigten ein rasches Sistieren akuter Magenblutungen unmittelbar nach Durchführung einer Vagotomie.

Die Ergebnisse der Durchblutungsmessung drei Wochen nach SPV können am besten in Zusammenhang mit den sechs Monate post operationem erhobenen Werten diskutiert werden.

Sechs Monate nach SPV zeigte sich in allen Magenteilen eine signifikante Durchblutungsverbesserung auf etwa das drei- bis vierfache der präoperativen Ausgangswerte. Die Messungen des Blutflußverhaltens in den einzelnen Magenschichten zeigte, daß Mukosa und Submukosa stärker durchblutet wurden, während in der Muskularis keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden konnten. Der stärkste Zuwachs wurde in der großen Kurvatur des Antrums nachgewiesen. Er betrug hier nahezu das vierfache der Kontrollwerte, während der Blutfluß in der Mukosa der anderen Magenregionen nur das zwei- bis dreifache erreichte.



Vergleichswerte für die SPV liegen nicht vor. Die einzige Langzeituntersuchung wurde von NAKAMURA et al. (1974) nach trunkulärer Vagotomie an Hunden durchgeführt. Er konnte unmittelbar postoperativ und drei Monate später eine verminderte Magendurchblutung messen. Die Anwendung der Aminopyrin-Methode nach Vagotomie erscheint jedoch unsicher, da sie angesichts der geminderten Salzsäureproduktion zu niedrige Werte liefern mußte (CHEUNG et al. 1975). Außerdem war den Messungen eine nochmalige Operation vorausgegangen.

Als Ursache für diese Durchblutungserhöhungen scheidet Gallereflux, wie er bei trunkulärer Vagotomie mit Pyloroplastik beobachtet wurde, aus (DELANEY 1967). Untersuchungen von CHEUNG et al. (1975) und RITCHIE (1975) zeigten, daß Gallesalze in der Tat eine starke hyperämisierende Wirkung auf die Mukosa des Magens haben. Einerseits kommt aber die SPV wegen Erhaltung der antralen und duodenalen Vagusfasern ohne Pyloroplastik aus, andererseits konnten in den, von allen Hunden entnommenen Gewebeproben keinerlei Anzeichen für eine Refluxgastritis oder andere entzündliche Vorgänge gefunden werden.

Zur Erklärung der beschriebenen Langzeitveränderungen in der Blutversorgung der Magenschleimhaut nach SPV müssen die eingangs beschriebenen physiologischen Regelmechanismen des Magens herangezogen werden. Der aktuelle Durchblutungsbedarf des Magens ist hauptsächlich von dem jeweiligen Ausmaß der Säureproduktion abhängig. Diese wird durch das vegetative Nervensystem und die gastrointestinalen Hormone gesteuert. Der Nervus vagus als überwiegend parasympathischer Nerv, Gastrin, Histamin und eventuell auch Cholecystikinin und Sekretin fördern die Salzsäureausschüttung. Hemmend wirken der Sympathikus, Glukagon, VIP und Somatostatin (RUDICK et al. 1965, JACOBSON 1965, JANSSON et al. 1970, REED und SMY 1971, KOCH 1976, GUTH 1977a und b). Beide Systeme stehen im Gleichgewicht und



regeln den aktuellen Bedarf an Salzsäure und Durchblutung. Nach Durchtrennung der zur Belegzellmasse ziehenden Vagusfasern bei der SPV entfällt nicht nur die direkte belegzellstimulierende Wirkung des Nerven, sondern auch seine sensibilisierende Wirkung für Gastrin. Resultat ist die verminderte Salzsäureausschüttung, die postoperativ ca. 70 - 95 % beträgt (JOHNSTON et al. 1973, JORDAN et al. 1976, SAWYERS et al. 1977, AMDRUP et al. 1977). Bedingt durch das plötzliche Überwiegen der hemmenden Faktoren, insbesondere des gesteigerten Sympathikotonus, kommt es zur Vasokonstriktion. Diese wird durch den verminderten Anfall an Stoffwechselmetaboliten verstärkt (PETERS 1963). Auch die Narkose und die Operation selbst bedeuten für das Versuchstier eine Streßsituation, die ebenfalls einen erhöhten Sympathikotonus hervorruft. Ergebnis ist der plötzliche Durchblutungsabfall, wie er von PETER et al. (1963), BALLINGER et al. (1965), BELL und BATTERSBY (1968), OLSEN et al. (1970) und MACKIE et al. (1971) in Tierexperimenten und von OLSEN et al. (1970) und anderen auch in der Klinik beobachtet wurde.

Durch den verminderten Säuregehalt im Magen steigt der pH-Wert an. Dadurch entfällt der vom Antrum und Duodenum gesteuerte pH-abhängige Hemmechanismus auf die Gastrinproduktion und Freisetzung im Antrum (HAUSAMEN 1973, KLEMPA und BECKER 1977, BAUER et al. 1977). Der basale als auch der nahrungsstimulierte Serumgastrinspiegel steigt langsam, aber stetig an, wie Untersuchungen von BRANDSBORG et al. (1975), BAUER et al. (1977), MUHE und BÜTTNER (1977) und KLEMPA und BECKER (1977) an Hunden nach SPV zeigten. Gleichzeitig konnte SCHAFMAYER et al. (1977) eine Zunahme der Gastrinzellen pro Flächeneinheit im Antrum feststellen. Die frühere Erklärung der gestiegenen Gastrinwerte mit der längeren Verweildauer der Nahrung im Magen wurde durch Untersuchungen von WILKINSON und JOHNSTON (1972), ROTHMUND (1976) und MIKKELSEN et al. (1976) widerlegt.

Auch der Histamingehalt in der Mukosa steigt nach Vagotomie an. TROIDL et al. (1978) konnten nach selektiver



Vagotomie in der Mukosa einen um 50 % höheren Histamingehalt messen. Histologische Untersuchungen von GANGULY et al. (1978) ergaben nach trunkulärer Vagotomie eine deutliche Zunahme der histaminspeichernden Zellen in der Rattenmukosa.

EMAS und GROSSMAN (1967) konnten demonstrieren, daß nach trunkulärer Vagotomie die Belegzellen eine geringere Ansprechbarkeit für Gastrin aufweisen. Die Dosiswirkungskurve wird nach rechts verschoben, d.h. um dieselbe maximale Säuresekretion wie präoperativ zu erhalten, müssen höhere Dosen eingesetzt werden. Diese Beobachtungen wurden von HIRSCHOWITZ und HUTCHINSON (1975) auch für Histamin nach SPV bestätigt.

Trotz der Unfähigkeit der Belegzellen nach vagaler Denervierung auf physiologische Reize ausreichend Salzsäure zu produzieren, wird durch den Einsatz erhöhter stimulierender humoraler Faktoren die Säureausschüttung im Magen leicht angehoben. Messungen von JOHNSTON et al. (1973) und WALTHER und AEBERHARD (1978) ergaben einen leichten Anstieg der Säureproduktion, die zwölf Monate postoperativ noch um 50 % reduziert war.

Im Gegensatz zu den unmittelbar postoperativ dominierenden durchblutungshemmenden Faktoren gewinnen also später säuresekretions- und durchblutungsstimulierende Faktoren zunehmend an Bedeutung. Die Wirkung der einzelnen erhöhten gastrointestinalen Hormone auf den Durchblutungsanstieg sechs Monate nach SPV ist weiterhin unklar. Gesichert ist die direkte gefäßerweiternde Wirkung des Histamins (JACOBSON und CHANG 1969, REED und SMY 1971 und JOHNSTON und OWEN 1977), bei Gastrin ist sie noch fraglich und wird diskutiert (GUTH und SMITH 1975, KALAHANIS et al. 1976, TAYLOR et al. 1978).

Somit entsprechen die drei Wochen nach SPV gemessenen, die präoperativen Werte nur geringfügig übertreffenden Blutflußgrößen lediglich einem Zwischenwert des Durchblutungsverhaltens, welches auf dem Niveau des postoperativ gesenkten Flow beginnend, langsam wieder ansteigt und sechs Monate später die stark erhöhten Werte erreicht.



So lassen sich auch die in etwa 30 % auftretenden Blutungsrezidive erklären, die von BARTLETT und OTTINGER (1966), FERGUSON und CLARKE (1966), NAGEL et al. (1967), SULLIVAN und WADELL (1968), MENGUY et al. (1969) und OLSEN et al. (1970) Wochen und Monate nach Durchführung einer Vagotomie beschrieben wurden.

Anzeichen für eine Oberflächengastritis konnten weder drei Wochen noch sechs Monate nach SPV festgestellt werden.

Einen weiteren Hinweis auf die verstärkte Tätigkeit der Stimulatoren, wie erhöhte Gastrin- und Histaminkonzentrationen, könnten die histologischen Untersuchungen liefern. Für Gastrin ist seit langem eine trophische Wirkung auf die Belegzellen bekannt (CREAN et al. 1969, KLEIN et al. 1969, JOHNSON et al. 1975, JOHNSON 1976), für Histamin umstritten (CREAN et al. 1969, JOHNSON 1976). Auszählungen von Beleg- und Hauptzellen in der Korpusmukosa ergaben tatsächlich ein relatives Ansteigen der Belegzellen. In der Korpusmukosa der Kontrolltiere konnten pro Belegzelle zwei Hauptzellen gezählt werden. Das Verhältnis war schon drei Wochen post operationem leicht zugunsten der Belegzellen verschoben und erhöhte sich nach sechs Monaten so sehr, daß nun pro Belegzelle eine Hauptzelle gezählt wurde. Enthielt die Mukosa des Korpus also bei den Kontrolltieren doppelt so viele Haupt- wie Belegzellen, so entsprach sechs Monate nach SPV die Beleg- exakt der Hauptzellmasse. Dies steht im Widerspruch zu Auszählungen von HOLLE (1974), ebenfalls vorgenommen nach SPV, der genau den umgekehrten Vorgang feststellte: Zunahme der Haupt- und Abnahme der Belegzellen. Diese Untersuchung wurde jedoch an Patienten mit Ulcus ventriculi bzw. duodeni vorgenommen und ist insofern nicht zum Vergleich geeignet. TROIDL et al. (1978) stellte an Patienten mit Ulcus duodeni nach SPV keine Änderung der Belegzellmasse fest. Auch SANDER (1965) konnte 1 - 12 Wochen nach trunkulärer Vagotomie an Ratten keine Veränderungen in der Parietalzellmasse beobachten.



## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegten tierexperimentellen Untersuchungen beschäftigten sich mit der Langzeitwirkung der selektiv proximalen Vagotomie (SPV) auf die Magendurchblutung und die Belegzellmasse. Die Durchblutung wurde mit radioaktiven Mikrosphären bei nichtoperierten Kontrollhunden sowie drei Wochen und sechs Monate nach SPV gemessen. Dabei wurden auch die Durchblutungsgrößen von Mukosa, Submukosa und Muskularis getrennt bestimmt.

Die Versuche ergaben für den Fundus-Korpus-Bereich einen höheren Blutfluß als im Antrum. Die Mukosadurchblutung war signifikant höher als die der Submukosa und Muskularis. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß die salzsäureproduzierenden Anteile im Magen einen höheren Energiebedarf haben, der durch eine stärkere Blutversorgung gewährleistet wird.

Drei Wochen nach SPV hatte sich die Durchblutung in allen Magenregionen nur geringfügig aber nicht signifikant erhöht. Sechs Monate post operationem zeigten sich jedoch in Fundus, Korpus und Antrum signifikante Erhöhungen des Blutflusses, die sich besonders in Mukosa und Submukosa manifestierten, die Muskularis dagegen nicht betrafen.

Diese Beobachtungen lassen erkennen, daß die SPV einen durchblutungssteigernden Langzeiteffekt auf den Magen hat. Ursache hierfür scheinen die nach Vagotomie veränderten Regelmechanismen der Magensekretion zu sein. Durch eine Steigerung humoraler Sekretionsimpulse könnte der Ausfall des Nervus vagus kompensiert werden, während gleichzeitig die antralen und intestinalen Hemmfaktoren ausfallen.

Anzeichen für entzündliche Veränderungen konnten weder drei Wochen noch sechs Monate nach SPV gefunden werden.



Dagegen wurde eine deutliche relative Zunahme der Belegzellen im Vergleich zu den Hauptzellen beobachtet.

Die SPV hat, wie die Versuche zeigten, einen eindeutigen Einfluß auf das Langzeitverhalten der Magendurchblutung und auf die Belegzellmasse in Fundus und Korpus.



6. LITERATURVERZEICHNIS

- AMDRUP, E. Selective vagotomy of the parietal  
JENSEN, H.-E. mass preserving innervation of the  
undrained antrum  
Gastroenterology 59 (1970) 522
- AMDRUP, E. Parietal cell (highly selective or  
ANDERSON, D. proximal gastric) vagotomy for peptic  
JENSEN, H. ulcer disease  
World J. Surg. 1 (1977) 19
- ARCHIBALD, L.H. Measurement of gastric blood flow  
MOODY, F.G. with radioactive microspheres  
SIMONS, M. J. Appl. Physiol. 38 (1975a) 1051
- ARCHIBALD, L.H. Comparison of gastric mucosal blood  
MOODY, F.G. flow as determined by aminopyrine  
SIMONS, M.A. clearance and  $\gamma$ -labeled microspheres  
Gastroenterology 69 (1975b) 630
- BALLINGER, W.F. Mesenteric blood flow following total  
PADULA, R.T. and selective vagotomy  
CAMISHON, R. Surgery 57 (1965) 409
- BARLOW, T.E. Arteries, veins, and arteriovenous  
BENTLEY, F.H. anastomoses in the human stomach  
WALDER, D.N. Surg. Gynec. Obstet. 93 (1951) 657
- BARTLETT, M.R. Vagotomy in bleeding gastritis  
OTTINGER, L.W. S. Clin. North America 46 (1966) 613
- BAUER, H. The effect of selective proximal  
HOLLE, F. vagotomy with and without pyloroplasty  
OKUKUBO, F. on serum gastrin levels and acid  
ANDERSSON, S. secretion after feeding and sham  
ARNOLD, R. feeding in dogs  
CREUTZFELDT, W. World J. Surg. 1 (1977) 223



- BELL, P.R.F.                      The effect of arterial  $pCO_2$  on  
BATTERSBY, A.C.                  gastric mucosal blood flow measured  
by clearance of  $Kr^{85}$   
Surgery 62 (1967) 468
- BELL, R.F.                        Gastric mucosal blood flow in the dog  
BATTERSBY, C.                    measured by clearance of Krypton 85 -  
HARPER, A.M.                    the response to histamine  
Brit. J. Surg. 54 (1967) 1003
- BELL, P.R.F.                      Effect of vagotomy on Gastric Mucosal  
BATTERSBY, C.                    Blood Flow  
Gastroenterology 54 (1968) 1032
- BÖRGER, H.W.                    The influence of selective proximal  
SCHAFMAYER, A.                  vagotomy on serum gastrin, serum GI,  
SMITH, N.J.                      and serum insulin in duodenal ulcer  
WERNER, M.                      patients  
BECKER, H.D.                    Acta endocrinologica 87, Suppl. 215  
                                     (1978) 58
- BRANDSBORG, O.                  Serum gastrin concentration before  
BONÉ, J.                        and after parietal cell vagotomy in  
BRANDSBURG, M.                  man and dog  
LOVGREN, N.A.                    Acta Chir. Scand 141 (1975) 654  
AMDRUP, E.                      Quantitation of gastric arteriovenous  
                                     blood flow  
Arch. Surg. 99 (1969) 579
- BUCKBERG, G.D.                  Some sources of error in measuring  
LUCK, J.C.                      regional blood flow with radioactive  
PAYNE, D.B.                    microspheres  
HOFFMANN, J.I.E.                J. Appl. Physiol. 31 (1971) 598  
ARCHIE, J.B.  
FIXLER, D.E.







- DOMENECH, R.J.                      Total and regional coronary blood  
HOFFMANN, J.I.E.                    flow measured by radioactive  
NOBLE, M.I.M.                        microspheres in conscious and  
SANNDERS, K.B.                        anesthized dogs  
HENSON, J.R.  
SUBIJANTO, S.  
  
Circulation Res. 25 (1969) 581
- EDLICH, R.F.                        Radioactive microspheres. Effect of  
GROTENHUIS, I.                        their physical properties on vascular  
BUCHIN, R.J.                        distribution  
  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 128  
(1968) 909
- EMAS, S.                              Effect of truncal vagotomy on acid  
GROSSMAN, M.I.                        and pepsin responses to histamine and  
                                          gastrin in dogs  
  
Am. J. Physiol. 212 (1967) 1007
- FERGUSON, H.L.                      Treatment of hemorrhage from erosive  
CLARKE, J.S.                        gastritis by vagotomy and pyloro-  
                                          plasty  
  
Amer. J. Surg. 112 (1966) 739
- GANGULY, A.K.                        Effect of sub- diaphragmatic vagotomy  
SATHIAMOORTHY, S.S.                    on gastric mucosal mast cell popu-  
BHATNAGAR, O.P.                        lation in pylorus ligated rats  
  
Q. J. Exp. Physiol. 63 (1978) 89
- GOLIGHER, J.C.                        A technique for highly selective  
                                          vagotomy for duodenal ulcer  
  
Br. J. Surg. 61 (1974) 337
- GOLIGHER, J.C.                        Proximal gastric vagotomy without  
HILL, G.L.                            drainage for duodenal ulcer: results  
KENNY, T.E.                            after 5 - 8 years  
NUTTER, E.  
  
Br. J. Surg. 65 (1978) 145



- GRIFFITH, C.A.  
HARKINS, H.N. Partial gastric vagotomy: An experimental study  
Gastroenterology 32 (1957) 96
- GROSSMAN, M.T. The gastric phase of gastric secretion  
The physiology of gastric secretion.  
Williams & Wilkins, 1968 Baltimore
- GUTH, P.H.  
SMITH, E. The effect of gastrointestinal hormones  
in the gastric microcirculation  
Gastroenterology 71 (1976) 435
- GUTH, P.H. The gastric microcirculation and  
gastric mucosal blood flow under normal  
and pathological conditions  
Progress in Gastroenterology 3  
(1977a) 323
- GUTH, P.H. Control of gastric mucosal blood flow  
9th Europ. Conf. Microcirculation,  
Antwerp 1976, Bibl. anat., No. 16,  
126  
Karger, Basel 1977b
- HAUSAMEN, T.U.  
FRITSCH, W.-P. Zur Physiologie und Pathophysiologie  
des Gastrins  
Klin. Wschr. 51 (1973) 937
- HIRSCHOWITZ, B.I.  
HUTCHISON, G.A. Effects of vagotomy on urecholine-  
modified histamine dose responses in  
dogs  
Am. J. Physiol. 228 (1975) 1313
- HOFFBRAND, B.I.  
FORSYTH, R.P. Validity studies of the radioactive  
microsphere method for the study of the  
distribution of cardiac output, organ  
blood flow, and resistance in the  
conscious rhesus monkey  
Cardiovasc. Res. 3 (1969) 426



- HOFFMAN, J.I.E. Uses and abuses of the radioactive  
HEYMANN, M.A. microsphere method of measuring  
RUDOLPH, A.M. regional blood flow  
PAYNE, B.D.
- 9th Europ. Conf. Microcirculation,  
Antwerp 1976, Bibl. anat., No. 15,  
pp. 20 - 23 (Karger, Basel 1977)
- HOLLE, F. Neue Wege der Chirurgie des Gastro-  
HART, W. duodenalulkus  
Med. Klin. 62 (1967) 441
- HOLLE, G.E. The effect of selective proximal  
vagusotomy on parietal cells in man  
Vagusotomy-Latest advances, S. 24  
Edited by F. Holle and S. Anderson,  
Springer-Verlag 1974
- INBERG, M.V. Acute effects of truncal vagotomy on  
HAVIA, T. gastric wall tissue gases in the dog  
NIINIKOSKI, J.  
Acta Chir. Scand. 143 (1977) 57
- JACOBSON, E.D. Hemodynamic effects of bradykinin  
and gastrin in the stomach  
Am. Heart J. 68 (1964) 214
- JACOBSON, E.D. The circulation of the stomach  
Gastroenterology 48 (1965) 85
- JACOBSON, E.D. Gastric secretion in relation to  
LINFORD, R.H. mucosal blood flow studied by a  
GROSSMAN, M.I. clearance technic  
J. Clin. Invest. 45 (1966a) 1
- JACOBSON, E.D. Effects of histamine on gastric  
EISENBERG, M.M. blood flow in conscious dogs  
SWAN, K.G.  
Gastroenterology 51 (1966b) 466



- JACOBSON, E.D. Blood flow and secretion in the  
 SWAN, K.G. stomach  
 GROSSMAN, M.I. Gastroenterology 52 (1967) 414
- JACOBSON, E.D. Comparison of gastrin and histamine  
 CHANG, A.C.K. gastric mucosal blood flow  
 Proc. Soc. exp. Biol. Med. 130  
 (1969) 484
- JAFFE, B.M. Effect of selective and proximal gastr  
 CLENDINNEN, B.G. vagotomy on serum gastrin  
 CLARKE, R.J.  
 WILLIAMS, J.A. Gastroenterology 66 (1974) 944
- JANSSON, G. Neurohormonal control of gastric blood  
 LUNDGREN, O. flow  
 MARTINSON, J. Gastroenterology 58 (1970) 424
- JOHNSON, L.R. The significance of the trophic action  
 CASTRO, G.A. of gastrin  
 LICHTENBERGER, L.M. Gastroenterology 66 (1975) 718
- JOHNSON, L.R. The trophic action of gastrointestinal  
 hormones  
 Gastroenterology 70 (1976) 278
- JOHNSTON, D. Highly selective vagotomy without a  
 WILKINSON, A.R. drainage procedure in the treatment  
 of duodenal ulcer  
 Br.J. Surg. 57 (1970) 289
- JOHNSTON, D. Highly selective vagotomy without a  
 LYNDON, J. drainage procedure in the treatment of  
 SMITH, B. the hemorrhage, perforation and pyloric  
 HUMPHREY, C.S. stenosis due to peptic ulcer  
 Brit. J. Surg. 60 (1973) 790



- JOHNSTON, B.M.      Tissue blood flow and distribution of  
OWEN, D.A.A.      cardiac output in cats: changes caused  
by intravenous infusions of histamine  
and histamine receptor agonists  
Br. J. Pharmac. 60 (1977) 173
- JORDAN, P.H.J.      Current status of parietal cell vagot-  
omy  
Ann. Surg. 184 (1976) 659
- KALAHANIS, N.G.      Neural control of blood flow in gastric  
DAS GUPTA, T.K.      mucosa  
NYHUS, L.M.  
Amer. J. Surg. 131 (1976) 86
- KLEIN, H.J.      Belegzellenhyperplasie bei Ratten nach  
JIRMAN, V.W.      Pentagastrin-Stimulierung  
EDER, M.  
Z. Gastroenterologie 7 (1969) 171
- KLEMPA, I.      Vagus-Gastrin-Magensekretion  
BECKER, H.D.  
Thieme, Stuttgart 1977
- KOCH, H.      Gastrointestinale Hormone und Magen-  
schleimhautdurchblutung  
Z. Gastroenterol. 14 (1976) 107
- KONTUREK, S.J.      Effect of 13-nle-Motilin on gastric  
DEMBINSKI, A.      secretion, serum gastrin level and  
KROL, R.      mucosal blood flow in dogs  
WÜNSCH, E.  
J. Physiol. 264 (1977a) 665
- KONTUREK, S.J.      Vagal influence on gastrin and gastric  
LLANOS, O.L.      acid responses to gastric and intestinal  
RAYFORD, P.L.      meals  
THOMPSON, J.C.  
Am. J. Physiol. 232 (1977b) E 542



- KONTUREK, S.J.  
CLASSEN, M.      Gastrointestinale Physiologie  
  
Verlag Gerhard Witzstrock  
Baden-Baden, Brüssel, Köln 1977
- LEE, M.      A selective stain to detect the vagus  
nerve in the operation of vagotomy  
Brit. J. Surg. 56 (1969) 10
- LENZ, J.  
SEIFERT, J.  
BRENDL, W.  
HOLLE, F.      Messungen der Magenwanddurchblutung  
beim Hund mit radioaktiven Micro-  
spheres nach trunculärer Vagotomie  
  
Langenbecks Archiv Suppl. 1977, S. 17
- MACKIE, D.B.  
TURNER, M.D.  
JACKSON      Vagotomy and submucosal blood flow  
  
Arch. Surg. 102 (1971) 626
- MAIN, I.H.M.  
WHITTLE, B.J.R.      A study of the vascular and acid-  
secretory responses of the rat gastric  
mucosa to histamine  
J. Physiol. 257 (1976) 407
- MENGUY, R.  
GADACZ, T.  
ZAJTCHUK, R.      The surgical management of acute  
gastric mucosal bleeding  
  
Arch. Surg. 99 (1969) 198
- MERNAGH, J.R.  
SPIERS, E.W.  
ADISESHIAN, M.      The measurement of radioactive  
microspheres in biological samples  
  
Phys. Med. Biol. 21 (1976) 646
- MIKKELSEN, K.  
ERIKSON, P.O.  
BONÉ, J.      Gastric motility and emptying follow-  
ing parietal cell vagotomy and  
selective gastric vagotomy. Experi-  
mental investigation  
  
Acta Radiol. 17 (1976) 714



- MOLINA, J.E. Study of the gastric microcirculatory
- EDLICH, R.F. changes during vagal nerve stimulation
- BURGEN, L.
- BORNER, J.
- WANGENSTEEN, O.W. Surg. Gynec. Obstet. 135 (1972) 422
- MÜHE, E. Bedeutung des Gastrins und der durch
- BÜTTNER, G. Vagotomie induzierten Hypergastrinämie
- Klinikerzt 6 (1977) 515
- NAGEL, C.B. Management of hemorrhagic gastritis:
- DOERING, R.B. analysis of 34 cases
- STEEDMAN, R.A.
- CONNOLLY, J.E. Amer. Surg. 33 (1967) 815
- NAKAMURA, K. Acute and long-term effects of vagotomy
- KAZUYOSKI, I. on gastric mucosal blood flow
- KUSANO, M.
- HAYASHI, S. Vagotomy-Latest advances
- Edited by F. Holle and S. Andersson,
- Springer-Verlag (1974) 109
- OLSEN, W.R. Vagotomy, gastric blood flow, and
- FOLEY, W.J. hemorrhage from gastritis
- SIMON, M.A. Amer. J. Surg. 119 (1970) 183
- PETER, E.T. Effect of vagal and sympathetic stimu-
- NICOLOFF, D.M. lation and ablation on gastric blood
- LEONARD, A. flow
- WALDER, A.I.
- WANGENSTEEN, O.H. JAMA 183 (1963) 1003
- PHIBBS, R.H. Nonuniform distribution of microspheres
- DONY, L. in blood flowing through a medium-size
- artery
- Can. J. Physiol. Pharmacol. 48 (1970)
- 415



- REED, J.D.  
SMY, J.R.  
Mechanismus relating gastric acid secretion and mucosal blood flow during gastrin and histamine stimulation  
J. Physiol. 219 (1971) 571
- RITCHIE, W.P.  
Gastric mucosal blood flow and permeability changes induced by topical bile salts  
Surg. Forum 26 (1975) 376
- ROTHMUND, M.  
Magenentleerung, Serum-Gastrin und duodenogastrischer Reflux nach proximaler gastraler Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik  
Habilitationsschrift 1976 (Mainz)
- RUDICK, J.  
SEMB, L.S.  
GUNTHEROTH, W.G.  
MULLINS, G.L.  
HARKINS, H.N.  
NYHUS, L.M.  
Gastric blood flow and acid secretion in the conscious dog under various physiological and pharmacological stimuli  
Surgery 58 (1965) 47
- RUDOLPH, A.M.  
HEYMANN, M.A.  
The circulation of the fetus in utero  
Circulat. Res. 21 (1967) 163
- SALES, J.  
BICKEL, J.  
NORTON, L.  
EISEMAN, B.  
Gastric mucosal blood flow measurement  
J. Surg. Res. 17 (1974) 171
- SANDER, S.  
Histological and histochemical examination of the gastric mucosa in rats following vagotomy  
Acta Chir. Scand. 129 (1965) 81



- SAWYERS, J.L. Proximal gastric vagotomy compared  
HERRINGTON, J.L. with vagotomy and antrectomy and  
BURNEY, D.P. selective gastric vagotomy and pyloro-  
plasty  
Ann. Surg. 186 (1977) 510
- SCHAFMAYER, A. Der Einfluß der Vagotomie auf den  
ARNOLD, R. Gastringehalt im Serum und der Antrum-  
BÖRGER, H.W. schleimhaut sowie der Gastrinzellen  
CREUTZFELDT, C.  
BECKER, H.D.  
CREUTZFELDT, W. Langenbecks Archiv Suppl. 1977, S. 228
- SHIRAZI, S.S. Canine gastric acid secretion and blood  
MUELLER, T.M. flow measurement in hemorrhagic shock  
HARDY, B.M.  
Gastroenterology 73 (1977) 75
- SHOEMAKER, C.P. The absence of large functional arterio-  
POWERS, S.R. venous shunts in the stomach of the  
anesthized dog  
Surgery 60 (1966) 118
- SULLIVAN, R.C. Surgical management of hemorrhagic  
RUTHERFORD, R.B. gastritis by vagotomy and pyloroplasty  
WADDELL, W.R.  
Ann. Surg. 159 (1964) 554
- SULLIVAN, R.C. Accumulated experience with vagotomy  
WADDELL, W.R. and pyloroplasty for surgical control  
of hemorrhagic gastritis  
Amer. J. Surg. 116 (1968) 745
- SWAN, K.G. Gastric blood flow and secretion in  
JACOBSON, E.D. conscious dogs  
Am. J. Physiol. 212 (1967) 891
- TAYLOR, T.V. The use of  $^{133}\text{Xe}$  in the measurement  
PULLAN, B.R. of gastric mucosal blood flow in man  
TORRANCE, B.  
Brit. J. Surg. 63 (1976) 658



- TAYLOR, T.V.                      Effect of secretagogues on mucosal  
PULLAN, B.R.                      blood flow in the antrum and corpus  
GODDARD, J.                      of the stomach  
TORRANCE, B.                        
  
Gut 19 (1978) 14  
  
Tracer Sephadex - Microspheres for  
experimental circulation research in  
animals  
  
Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala,  
Schweden 1975  
  
Tracer microspheres. Bibliography  
Index.  
Nuclear Products Division. The 3 M  
Company, St. Paul, Minnesota, U.S.A.  
  
TROIDL, H.                      Effect of selective gastric vagotomy  
ROHDE, H.                      on histamine concentration in gastric  
LORENZ, W.                      mucosa of patients with duodenal ulcer  
HÄFNER, G.                        
HAMELMANN, H.                      Br. J. Surg. 65 (1978) 10  
  
WAGNER, H.N.J.                      Studies of the circulation with radio-  
RHODES, B.A.                      active microspheres  
SASAKI, Y.                        
RYAN, J.P.                      Invest. Radiology 4 (1969) 374  
  
WALTHER, M.                      Selektive proximale Vagotomie mit ode  
AEBERHARD, P.                      ohne Pyloroplastik  
  
Schw. med. Wschr. 108 (1978) 406  
  
WILKINSON, A.R.                      Effect of truncal (T.V.) selective  
JOHNSTON, D.                      (S.V.), and highly selective vagotomy  
                                         (H.S.V.) in man on gastric emptying  
                                         of food and barium  
  
Br. J. Surg. 59 (1972) 308  
  
ZINNER, M.J.                      Distribution and arteriovenous shuntin  
KERR, J.C.                      of gastric blood flow in the baboon:  
REYNOLDS, D.G.                      effect of epinephrine and vasopressin  
                                         infusions  
  
Gastroenterology 71 (1976) 299



## DANKSAGUNG

Herrn Dr.med. W. Seitz spreche ich für  
die große Hilfe beim Planen und Ausführen  
der Tierversuche meinen Dank aus.

Herrn Dr.rer.nat. W. Grimm danke ich für  
die Überlassung eines Arbeitsplatzes im  
Institut für Klinische Strahlenkunde und  
für die großzügige Unterstützung beim  
Durchführen der Radioaktivitätsmessungen.



## LEBENS LAUF

19. Juni 1952 geboren in Vallendar (Kreis Koblenz, Land Rheinland-Pfalz) als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Hubert Badenheim und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Kohlenberg.  
Meine Kindheit verbrachte ich in Höhr-Grenzhausen, dem Wohnsitz meiner Eltern.
- April 1959 bis März 1963 Besuch der Volksschule in Höhr-Grenzhausen
- April 1963 bis Juni 1968 Staatliche Realschule Höhr-Grenzhausen bis zur Mittleren Reife.
- August 1968 bis Mai 1971 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweigs des Staatl. Max von Laue-Gymnasiums in Koblenz
- Mai 1971 Abitur
- Juni 1971 bis Okt. 1972 Grundwehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr
- Oktober 1972 Immatrikulation an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz ersatzweise und vorübergehend in den Fächern Physik und Chemie, weil der Antrag auf Zulassung zum Medizinstudium zunächst abgelehnt wurde. Trotzdem besuchte ich die Vorlesungen und Übungen der vorklinischen Medizin, so daß ich im August 1975 zur Ärztlichen Vorprüfung geladen und nach erfolgreicher Teilnahme im Wintersemester 1975/76 zum klinischen Studium an der Universität Mainz zugelassen wurde.
- August 1976 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- August 1978 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Oktober 1978 Beginn des Praktischen Jahres am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin und Neurologie





